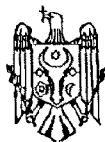




MD 4575 C1 2019.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4575** (13) **C1**

(51) Int.Cl: **C07D 401/10** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

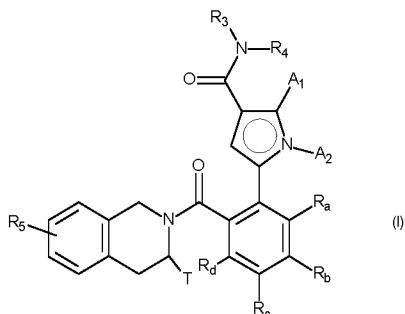
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0072 (22) Data depozit: 2014.07.15 (31) Nr.: 1357258 (32) Data: 2013.07.23 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2015.01.31, BOPI nr. 1/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.06.30, BOPI nr. 6/2018
(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (72) Inventatori: LE TIRAN Arnaud, FR; LE DIGUARHER Thierry, FR; STARCK Jerome-Benoit, FR; HENLIN Jean-Michel, FR; GUILLOUZIC Anne-Francoise, FR; DE NANTEUIL Guillaume, FR; GENESTE Olivier, FR; FEJES Imre, HU; TATAI Janos, HU; NYERGES Miklos, HU; DAVIDSON James Edward Paul, GB; MURRAY James Brooke, NZ; CHEN I-Jen, GB; DURAND Didier, FR (73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Noi compuși ai pirolului, procedeu de obținere a lor și compoziții farmaceutice care îi conțin

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la compușii cu formula (I):



unde A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, R₅ și T sunt definiți în descrierea invenției.

2
Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a compușilor cu formula (I), la compoziții farmaceutice care conțin un compus cu formula (I) și la utilizarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

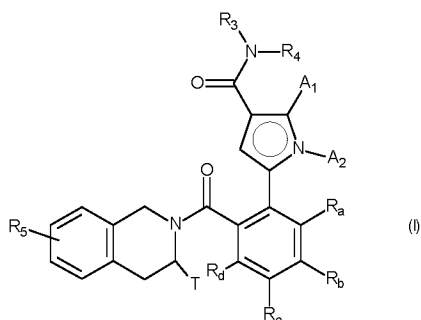
Revendicări: 26

MD 4575 C1 2019.01.31

(54) New pyrrole compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

(57) Abstract:

1
The invention relates to compounds of formula (I):



wherein A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, R₅ and T are as defined in the description.

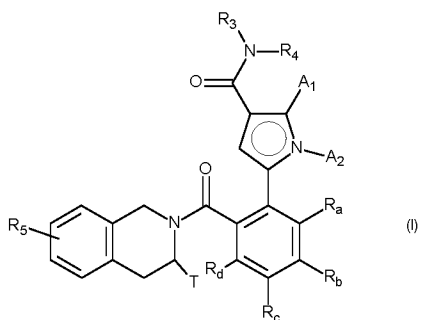
2
The invention also relates to a process for the preparation of compounds of formula (I), pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) and use of a compound of formula (I) or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base for the treatment of cancer types, autoimmune diseases and diseases of the immune system.

Claims: 26

(54) Новые пиррольные соединения, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к соединениям формулы (I):



где A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, R₅ и T определены в описании изобретения.

2
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы (I) и к применению соединения формулы (I) или его аддитивной соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для лечения злокачественного новообразования, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

П. формулы: 26

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

Prezenta invenție se referă la noi compuși ai pirolului, la un procedeu de obținere a lor și la compoziții farmaceutice care îi conțin.

5 Compușii din prezenta invenție sunt noi și posedă caracteristici farmacologice foarte valoroase în domeniul apoptozei și oncologiei.

Apoptoza, sau moartea programată a celulelor, este un procedeu fiziologic, care este crucial pentru dezvoltarea embrionară și menținerea homeostazei tisulare.

10 Moartea de tip apoptotic a celulelor implică modificări morfologice, cum ar fi condensarea nucleului, fragmentarea ADN-ului și, de asemenea, fenomene biochimice, cum ar fi activarea caspazelor care deteriorează componentele structurale cheie ale celulei, cauzând astfel dezasamblarea și moartea sa. Reglarea procesului de apoptoză este complexă și implică activarea sau reprimarea mai multor căi de semnalizare intracelulară (Cory S. *et al.* Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

15 Dereglarea apoptozei este implicată în anumite patologii. Apoptoza sporită este asociată cu bolile neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, boala Alzheimer și ischemia. Dimpotrivă, deficitul în executarea apoptozei joacă un rol semnificativ în dezvoltarea formelor de cancer și chimioresistența acestora, în bolile autoimune, bolile inflamatorii și infecțiile virale. În consecință, absența apoptozei este una dintre caracteristicile fenotipice ale cancerului (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

20 Proteinele anti-apoptotice din familia Bcl-2 sunt asociate cu numeroase patologii. Implicarea proteinelor din familia Bcl-2 este descrisă în numeroase tipuri de cancer, cum ar fi cancerul colorectal, cancerul de san, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul vezicii urinare, cancerul ovarian, cancerul de prostată, leucemia cronică limfoidă, limfomul folicular, mielomul, etc. Supra-expresia proteinelor anti-apoptotice din familia Bcl-2 este
25 implicată în tumorigeneză, în rezistența la chimioterapie și în prognosticul clinic al pacienților afectați de cancer. Prin urmare, există o necesitate terapeutică de compuși care inhibă activitatea anti-apoptotică a proteinelor din familia Bcl-2. Inhibitorii Bcl-2, care sunt deja cunoscuți în literatura de specialitate, includ derivați ai 1-(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-2-carbonil)-2,3,4-trihidroxifenil descriși în [1] și derivați ai 2-(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-2-carbonil)-4-
30 (sulfonilcarbamoil)fenil descriși în [2], care poate fi considerat cel mai apropiat document din stadiul tehnicii. Toți acești compuși sunt destinați tratamentului cancerului. În particular, compușii dezvoltăți în [2] prezintă următoarele caracteristici:

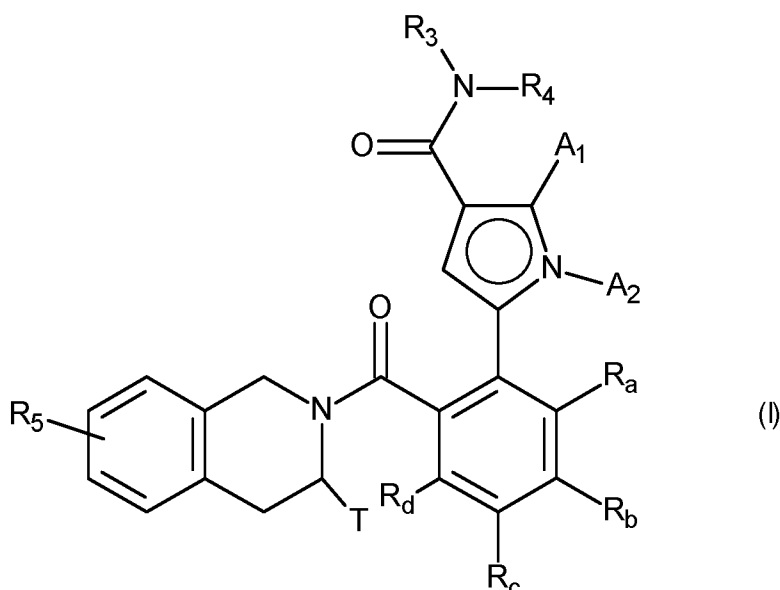
(i) prezența sistematică a unei grupări sulfonilcarbamoil (-CO-NH-SO₂-Q) grefată pe fracțiunea fenil,

35 (ii) natura specifică a părții centrale W, care este localizată pe fracțiunea fenil în poziția *para* față de gruparea precedentă sulfonilcarbamoil, și anume W reprezintă o grupare selectată dintre pirazol, imidazol, piridină sau pirimidină.

Compușii conform invenției reprezintă inhibitori potenți alternativi ai Bcl-2 cu caracteristici structurale unice.

40 Pe lângă faptul că sunt noi, compușii din prezenta invenție au proprietăți pro-apoptotice, fapt ce permite utilizarea lor în patologii care implică un defect în apoptoză, cum ar fi, de exemplu, în tratamentul cancerului, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

Prezenta invenție se referă, mai îndeosebi, la compușii cu formula (I):



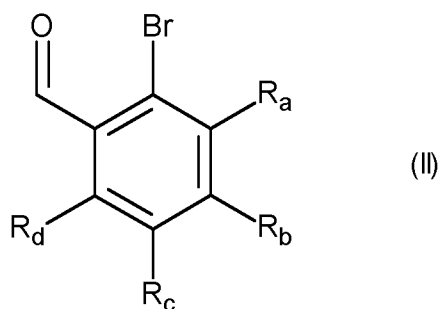
unde:

- ♦ A₁ și A₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare cicloalchil,
- 5 ♦ T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, opțional substituită cu unul - trei atomi de halogen, o grupare alchil(C₁-C₄)-NR₁R₂, sau o grupare alchil(C₁-C₄)-OR₆,
- ♦ R₁ și R₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil(C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- 10 sau R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil,
- ♦ R₃ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil(C₃-C₁₀) alchil (C₁-C₆), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,
- 15 ♦ R₄ reprezintă o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare cicloalchil sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,
- 20 ♦ R₅ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- ♦ R₆ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- ♦ R_a, R_b, R_c și R_d, independent unul de celălalt, reprezintă R₇, un atom de halogen, o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, -NR₇R_{7'}, nitro, R₇-CO-(C₀-C₆)alchil-, R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R_a,R_b), (R_b,R_c) sau (R_c,R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5 - 7 membri inelari, care pot conține 1- 2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definiți mai sus pot fi deuterati sau substituiți cu 1- 3 grupări selectate dintre halogen sau alchil(C₁-C₆) liniar sau ramificat,
- 25 ♦ R₇ și R_{7'}, independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, un alchenil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un alchinil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R₇ și R_{7'}, împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5 - 7 membri inelari,
- 30 înțelegându-se că:
- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,

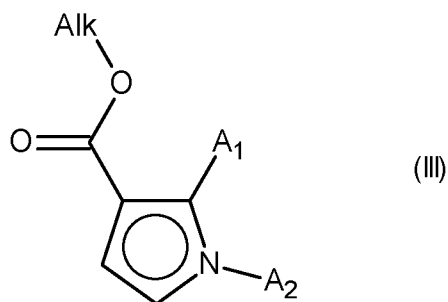
- "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică compusă din 5 - 10 membri inelari, având cel puțin o fracțiune aromatică și conținând 1 - 4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot (inclusiv atomi de azot cuaternar),
- "cicloalchil" înseamnă orice grupă mono-sau biciclică, nearomatică, carbociclică care
5 conține 3 -10 membri inelari,
- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3 - 10 membri inelari și care conține 1 - 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO₂ și azot,
- fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și
10 grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituite cu 1 - 3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C₁-C₆)alchil-S, hidroxi, oxo (sau N-oxid, după caz), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, trifluormetoxi, (C₁-C₆)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil opțional
15 substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional,
- la enantiomerii și diastereoizomerii lor, și la sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.
- 20 Printre acizii acceptabili farmaceutic pot fi menționați, fără a se limita la acidul clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoracetic, lactic, piruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, camforic, etc.
- Printre bazele acceptabile farmaceutic pot fi menționate, fără a se limita la hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de potasiu, trietilamină, *tert*-butilamină etc.
- 25 În mod avantajos, A₁ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil.
- Pe lângă aceasta, A₂ reprezintă, de preferință, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată substituită opțional cu o grupare selectată dintre halogen, hidroxi, alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată, NR'R'' și morfolină.
- Intr-o altă variantă de executare a invenției, A₂ reprezintă o grupare polihaloalchil (C₁C₆)
30 liniară sau ramificată sau o grupare ciclopropil.
- Chiar mai preferabil, A₁ și A₂ reprezintă ambele o grupare metil.
- Intr-o variantă preferențială de executare a invenției, T reprezintă un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat. Intr-o altă variantă preferențială, T reprezintă o grupare alchil (C₁-C₄)-NR₁R₂, și mai
indeosebi o grupare alchil (C₁-C₄)-NR₁R₂, în care R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil.
- În compuşii preferați ai invenției, T reprezintă o grupare metil, aminometil, (morfolin-4-il)metil, (4-metilpiperazin-1-il)metil, 2-(morfolin-4-il)etil, [2-(morfolin 4-il)etoxi]metil, hidroximetil, [2-(dimetilamino)etoxi]metil, hexahidropirazin[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil, 1-
35 oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilmetil, 3-(morfolin-4-il)propil sau trifluormetil. Chiar mai preferabil, T reprezintă o grupare (morfolin-4-il)metil, metil sau 3- (morfolin-4-il)propil.
- De preferință, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b,R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupă 1,3-dioxolan sau o grupă 1,4-dioxan; sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen sau o
40 grupare metoxi. Chiar mai preferabil, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b,R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupare 1,3-dioxolan; sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un halogen, de preferință un atom de clor sau fluor.
- Intr-o altă variantă de executare a invenției, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen și R_c o grupare hidroxi sau metoxi, sau: R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi și R_c un atom de halogen.
- Alternativ, R_a, R_b și R_d reprezintă fiecare, în mod avantajos, un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare selectată dintre R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)- și R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-. Pentru acești compuşii specifici, R₃ reprezintă, de preferință, un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat sau un heteroaril substituit opțional cu un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, iar R₄ reprezintă o grupare 4-hidroxifenil. Chiar mai preferabil, R₃ reprezintă un metil.
- Grupări R₄ preferate sunt următoarele: fenil; 4-hidroxifenil; 3-fluor-4-hidroxifenil; 2-
55 hidroxipirimidină; 3-hidroxipiridină. Chiar mai preferabil, R₄ reprezintă o grupare 4-hidroxifenil.

- În compuşii preferaţi ai invenţiei, R_3 reprezintă o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată (de preferinţă metil), aril sau heteroaril, toate fiind substituite opţional. Grupările aril şi heteroaril sunt mai îndeosebi preferate. În cele din urmă, R_3 reprezintă, de preferinţă, o grupare selectată dintre fenil, 1*H*-pirazol, 1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridină, pirimidină, 1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină, 2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină, 1*H*-benzimidazol, 1*H*-pirol, 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridină, 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridină, 5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidină, tiofen, pirazină, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină, 1,2-oxazol, şi 1*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidină, aceste grupări având opţional unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi dintre halogen, alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, alcoxi (C_1C_6) liniar sau ramificat, ciano, ciclopropil, oxetan, tetrahidrofuran, -CO-O-CH₃, trideuteriometil, 2-(morfolin-4-il)etil şi 2-(morfolin 4-il)etoxi. Mai preferabil, R_3 reprezintă o grupare 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, piridin-4-il, 1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il, 5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il, 5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il, 5-ciano-2-metil-1 (trideuteriometil)-1*H*-pirol-3-il.
- Compuşi preferaţi conform invenţiei sunt incluşi în următoarea grupă:
- 15 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-[[$(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 20 - *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[$(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-fluoro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 25 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 30 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 35 - *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 40 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 45 - 5-(5-cloro-2-[[$(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
 - 50 enantiomerii şi diastereoizomerii lor, şi sărurile de adiţie ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

Invenţia se referă, de asemenea, la un procedeu de obţinere a compuşilor cu formula (I), procedeul dat fiind caracterizat prin aceea că în calitate de material iniţial se utilizează compusul cu formula (II):

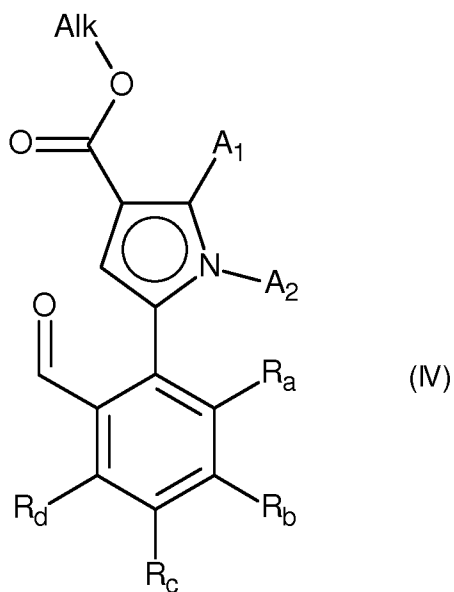


unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în
prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și compusului cu formula (III):



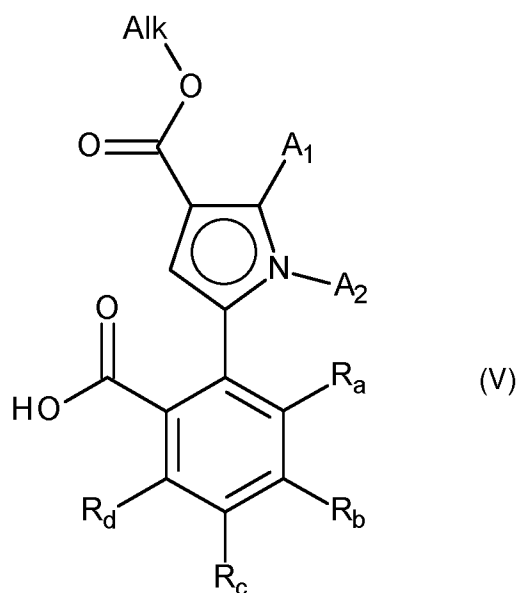
5

unde grupările A_1 și A_2 sunt astfel cum au fost definite pentru formula (I) și Alk reprezintă un
alchil (C_1 - C_6) liniar sau ramificat,
pentru a obține compusul cu formula (IV):



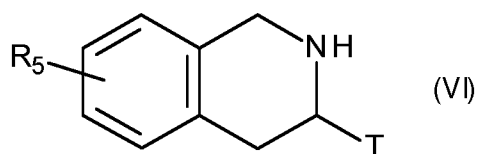
10

unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel
cum a fost definit mai sus,
funcția aldehydă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată într-un acid carboxilic pentru a
forma compusul cu formula (V):

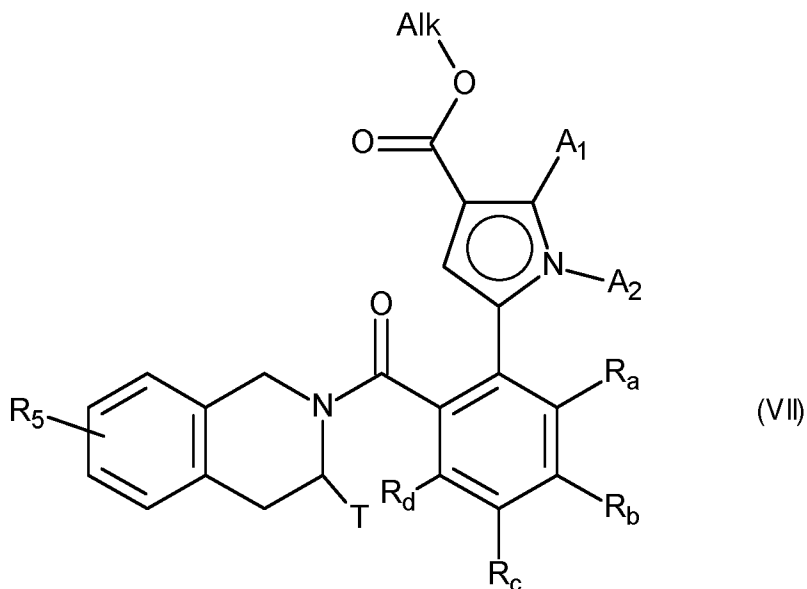


unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus,

compusul respectiv cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde T și R_5 sunt astfel cum sunt definiți pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (VII):



unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus,

compusul cu formula (VII), a cărei funcție ester este hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar

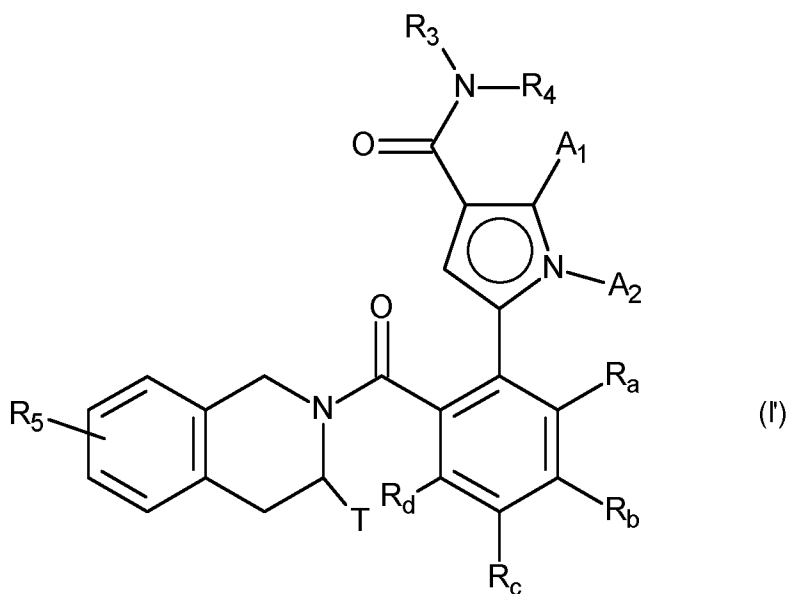
fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină NHR_3R_4 , în care R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca în formula (I), pentru a se obține compusul cu formula (I),

compusul cu formula (I) care poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuite, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare obișnuite,

înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino ...) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate în conformitate cu cerințele de sinteză.

Mai exact, atunci când una dintre grupările R_3 sau R_4 ale aminei NHR_3R_4 este substituită cu o funcție hidroxi, aceasta din urmă poate fi supusă în prealabil unei reacții de protecție înainte de orice cuplare cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat al acidului corespunzător al acestuia, compusul rezultat protejat cu formula (I) este supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi este transformat într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

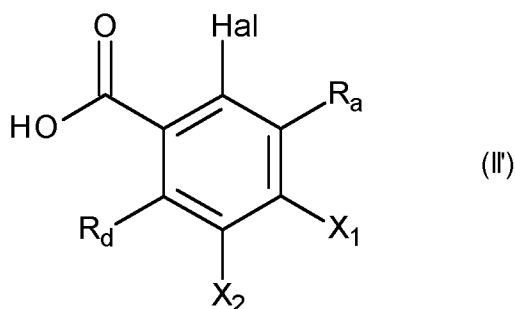
Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu alternativ de obținere a compușilor cu formula (I'), care reprezintă cazuri particulare ale compușilor cu formula (I) precum sunt definiți mai sus:



unde:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- R_b și R_c sunt astfel încât unul reprezintă un hidrogen și altul o grupare selectată dintre R_7 -CO-NH-alkil(C_0 - C_6)-, R_7 -SO₂-NH-alkil(C_0 - C_6)-, R_7 -NH-CO-NH-alkil(C_0 - C_6)- și R_7 -O-CO-NH-alkil(C_0 - C_6)-,

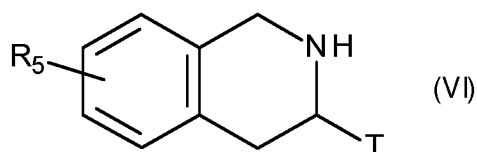
procedeul respectiv de obținere utilizând în calitate de material inițial un compus cu formula (II):



unde:

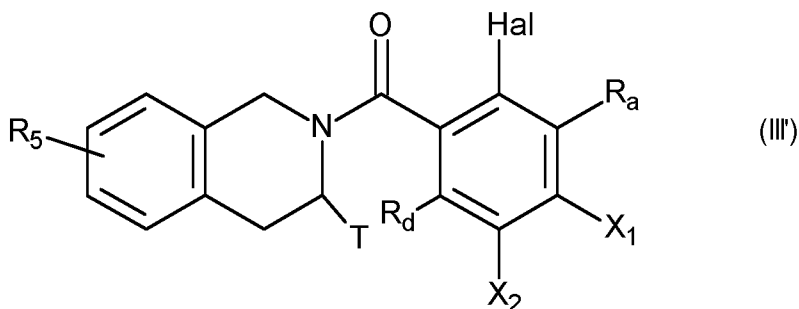
- R_a și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- Hal reprezintă un atom de halogen,

- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0-C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,
compusul cu formula (II') care este apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



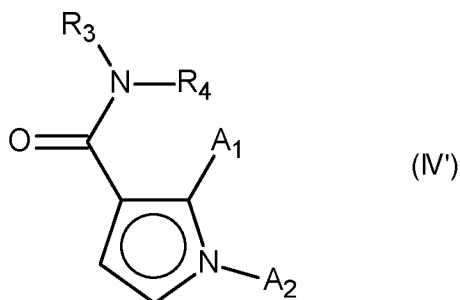
5

unde T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
pentru a obține compusul cu formula (III'):

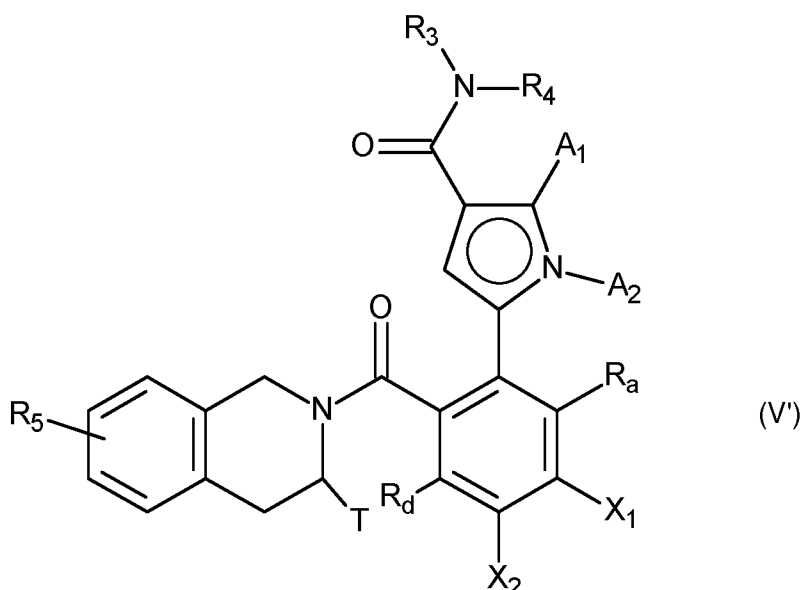


unde:

- 10
- R_a , R_d , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
 - Hal reprezintă un atom de halogen,
 - X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0-C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,
- 15 compusul respectiv cu formula (III') fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (IV'):



unde A_1 , A_2 , R_3 și R_4 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
pentru a forma compusul cu formula (V'):



unde:

- $A_1, A_2, R_a, R_d, R_3, R_4, T$ și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0-C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

compusul cu formula (V') fiind apoi supus unei reacții de acilare sau sulfonilare pentru a obține compusul cu formula (I'),

compusul cu formula (I') care poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuite, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare obișnuite,

înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino ...) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate în conformitate cu cerințele de sinteză.

Compușii cu formulele (II), (III), (II'), (IV'), (VI) și amina NHR_3R_4 sunt disponibili comercial sau pot fi obținuți de către specialistul în domeniu prin reacții chimice obișnuite descrise în literatură.

Studiul farmacologic al compuşilor din invenție a arătat că aceștia posedă proprietăți pro-apoptotice. Capacitatea de a reactiva procesul apoptotic în celulele canceroase prezintă un interes terapeutic major în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

În special, compușii conform invenției vor fi utili în tratamentul cancerului rezistent la chimio- sau radioterapie, și în hemopatii maligne și cancerul pulmonar cu celule mici.

Printre tratamentele formelor de cancer prevăzute pot fi menționate, fără a se limita la cancerul la vezica urinară, cerebral, mamar și de uter, leucemiile limfoide cronice, cancerul colorectal, formele de cancer la esofag și ficat, leucemiile limfoblastice, limfoamele non-Hodgkin, melanoamele, hemopatiile maligne, mieloamele, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul de prostată și cancerul pulmonar cu celule mici. Printre limfoamele non-Hodgkin, pot fi menționate mai preferabil limfoamele foliculare, limfoamele cu celule de manta, limfoamele difuze cu celule mari B, limfoamele limfocitare mici și limfoamele zonei marginale cu celule B.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind, cel puțin, un compus cu formula (I), în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate, în mod special, cele care sunt adecvate pentru administrarea orală, parenterală, nazală, per- sau transcutanată, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, în special comprimatele sau drajeurile, comprimatele sublinguale, pliculețele, capsulele, comprimatele sublinguale cu dizolvare lentă (glossettes), tabletele, supozitoarele, cremele, unguentele, gelurile dermice, și fiolele buvabile sau injectabile.

Doza variază în funcție de sexul, vârsta și greutatea pacientului, calea de administrare, natura indicației terapeutice, sau orice tratamente asociate, și variază între 0,01 mg și 1 g pentru 24 ore în una sau mai multe administrări.

Pe lângă aceasta, prezenta invenție se referă, de asemenea, la asocierea unui compus cu formula (I) cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitorii de proteazom, inhibitorii de kinază și anticorpi, și, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind acest tip de asociere și utilizarea acestora în fabricarea medicamentelor pentru utilizarea în tratamentul cancerului.

Compușii din invenție pot fi, de asemenea, utilizați în asociere cu radioterapia în tratamentul cancerului.

În cele din urmă, compușii din invenție pot fi atașați de anticorpi monoclonali sau fragmentele acestora sau atașați de proteinele de eșafodaj (scaffold proteins) care pot fi asociate sau nu cu anticorpii monoclonali.

Prin fragmentele de anticorpi se va înțelege fragmente de tip Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc sau diacorpi, care au, în general, același caracter specific de legare ca și anticorpii din care provin. Conform prezentei invenții, fragmentele de anticorpi din invenție pot fi obținute pornind de la anticorpi prin metode cum ar fi digestia prin enzime, cum ar fi pepsina sau papaina, și/sau prin clivajul punților disulfurice prin reducere chimică. În alt mod, fragmentele de anticorpi cuprinse în prezenta invenție pot fi obținute, de asemenea, prin tehnici de recombinare genetică, bine cunoscute unui specialist în domeniu sau altfel prin sinteza peptidelor cu ajutorul, de exemplu, sintetizatoarelor automate de peptide, cum ar fi cele furnizate de compania Applied Biosystems, etc.

Prin proteinele de eșafodaj care pot fi atașate sau nu de anticorpii monoclonali se va înțelege o proteină care conține sau nu o aranjare a lanțului de imunoglobuline și care oferă o capacitate de atașare similară cu un anticorp monoclonal. Un specialist în domeniu știe cum să selecteze eșafodajul proteinelor. Mai îndeosebi, este cunoscut faptul că, pentru a fi selectat, un asemenea eșafodaj trebuie să posede mai multe caracteristici, după cum urmează (Skerra A., J. Mol. Recogn, 13, 2000, 167-187): conservare filogenetică bună, arhitectură robustă cu o organizare moleculară tridimensională bine-cunoscută (cum ar fi, de exemplu, cristalografia sau RMN), dimensiuni mici, fără sau doar un grad redus de modificări post-tranlaționale, ușor în producere, exprimare și purificare. Un asemenea eșafodaj de proteine poate fi, dar fără limitare, o structură selectată din grupul ce constă din fibronectină și, de preferință, domeniul zece al fibronectinei de tip III (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), derivatul proteinei Z din domeniul B al proteinei stafilococice A, tioredoxinei A sau orice proteină cu un domeniu repetat cum ar fi o "repetare ankirină" (Kohl et al, PNAS, 2003, vol.100, nr. 4, 1700-1705), "repetare armadillo", "repetare bogată în leucină" sau "repetare tetratricopeptidă". De asemenea, poate fi menționat un derivat de eșafodaj din toxine (cum ar fi, de exemplu, toxine de scorpion, de insecte, de plante sau moluște) sau inhibitori de proteine ai sintezei neuronale a oxidului nitric (PIN).

Următoarele Preparări și Exemple ilustrează invenția fără a o limita în vreun oarecare mod.

Prepararea 1: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Etapă A: 1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil

La o soluție de 10 g de 2-metil-1H-pirol-3-carboxilat de etil (65,3 mmol) și 8,95 ml (130,6 mmol) de iodură de metil în 70 ml de dimetilformamidă plasată la 0°C se adaugă, în trei porții, 2,61 g (65,3 mmol) de hidrură de sodiu (NaH) 60%. Amestecul se agită apoi la 0°C timp de 1 oră. Ulterior, amestecul de reacție este hidrolizat prin adăugarea a 420 ml de apă rece ca gheața. Amestecul de reacție este apoi diluat cu acetat de etil, spălat succesiv cu o soluție apoasă de acid clorhidric (HCl) 0,1 M, soluție apoasă saturată de LiCl și apoi cu saramură. Faza organică este apoi uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt).

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsd-d₆; 300K): 6,65 (d, 1H pirol); 6,3 (1d, 1H pirol); 4,1 (1q, 2H, OCH₂CH₃); 3,5 (s, 3H N-pirol); 2,4 (s, 3H pirol); 1,5 (1t, 3H OCH₂CH₃)

IR: ν: >C=O: 1688 cm⁻¹; ν: C-O-C: 1172 cm⁻¹

Etapă B: 5-(5-cloro-2-formilfenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilat de etil

La o soluție de 10,5 g de compus obținut în Etapa A (62,8 mmol) în 65 ml de N,N-dimetilacetamidă se adaugă succesiv 15,2 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehidă (69 mmol), 12,3 g de acetat de potasiu (125,6 mmol) și apoi amestecul se agită sub argon timp de 20 de minute. Apoi se adaugă 2,2 g de catalizator de paladiu PdCl₂(PPh₃)₂ (3,14 mmol). Amestecul de reacție este apoi încălzit la 130°C timp de o noapte. Amestecul este lăsat să revină la temperatura ambiantă și apoi

este diluat cu diclormetan. Se adaugă cărbune de origine animală (2 g per g de produs) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi se filtrează. Faza organică se spală apoi cu apă, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 9,8 (s, 1H, formil); 7,91-7,69-7,61 (d, 3H, H aromatici); 6,5 (s, 1H pirol); 4,2 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pirol}$); 2,55 (s, 3H pirol); 1,28 (t, 3H, OCH_2CH_3)

Etapa C: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Se prepară o soluție care conține 12,85 g de compus obținut în Etapa B (42 mmol) și 35,7 ml (336 mmol) de 2-metil-2-butenă într-un amestec care conține 20 ml de acetonă și 20 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă, prin picurare, 200 ml de soluție apoasă care conține un amestec de 13,3 g de clorură de sodiu (NaClO_2) (147 mmol) și 14,5 g de hidrogenfosfat de sodiu (NaHPO_4) (105 mmol). Amestecul se agită apoi viguros la temperatura ambiantă timp de 7 ore. Amestecul de reacție este apoi concentrat pentru a înlătura acetona. Se adaugă acetat de etil, iar faza organică se spală cu apă, se usucă pe MgSO_4 și apoi se concentrează la sec. Reziduul este apoi prelevat într-o cantitate minimă de eter etilic. Solidul obținut este filtrat, spălat cu eter și apoi uscat *sub vid* la 40°C timp de o noapte. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care se utilizează ulterior fără a fi purificat în alt mod.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 13 (m, 1H COOH); 7,85-7,6-7,41(d,dd, wd, 3H, H aromatici); 6,3 (s, 1H, H pirol); 4,15 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pirol}$); 2,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-pirol}$); 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3)

IR: ν : -OH: 3100-2500 cm^{-1} acid; ν : >C=O : 1681 cm^{-1} ester + acid

Prepararea 2: Acidul 2-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul de Preparare 1, înlocuind, pe de o parte, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil utilizat în Etapa A cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil și, pe de altă parte, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-benzaldehidă.

Prepararea 3: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil utilizat în Etapa A cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil.

Prepararea 4: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, pe de o parte, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil utilizat în Etapa A cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil și, pe de altă parte, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

IR: ν : -OH: 3500-2300 cm^{-1} acid; ν : >C=O : 1688-1670 cm^{-1} ester + acid

Prepararea 5: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-etil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind în Etapa A, pe de o parte, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil și, pe de altă parte, iodura de metil cu iodura de etil (a se vedea protocolul descris în US 6,258,805 B1).

Prepararea 6: Acidul 4-cloro-2-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind în Etapa A, pe de o parte, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil și, pe de altă parte, iodura de metil cu acidul ciclopropilboronic (a se vedea protocolul descris în Benard S. *et al*, Journal of Organic Chemistry 73(16), 6441-6444, 2008).

Prepararea 7: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-(propan-2-il)-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, pe de o parte, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil cu 1H-pirol-3-carboxilatul de etil și, pe de altă parte, iodura de metil cu iodura de izopropil (a se vedea protocolul descris în Okada E. *et al*, Heterocycles 34(7), 1435-1441, 1992).

Prepararea 8: Acidul 4-fluoro-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluorobenzaldehidă.

IR: ν : -OH: 2727-2379 cm^{-1} acid; ν : >C=O : 1687 cm^{-1}

Prepararea 9: Acidul 6-[1-[2-(benziloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapă A: 1-[2-(benziloxi)etil]-2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilat de etil

Procedura este în conformitate cu procedeul Etapei A din Prepararea 1, înlocuind, iodura de metil utilizată în calitate de agent de alchilare cu 2-brometil eter de benzil.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,32 (t, 2H, H aromatici, H *meta* benzil eter); 7,3 (t, 1H, aromatic H, H *para* benzil eter); 7,23 (d, 2H, H aromatici, H *orto* benzil eter); 6,72 (d, 1H, H-pirol); 6,35 (d, 1H, H-pirol); 4,48 (s, 2H, H alifatici, O-CH₂-Ph); 4,15 (q, 2H, H alifatici, O-CH₂-CH₃); 4,1 (t, 2H, H alifatici, CH₂-O-CH₂-Ph); 3,7 (t, 2H, H alifatici, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 2,45 (s, 3H, CH₃-pirol); 1,25 (t, 3H, H alifatici, O-CH₂-CH₃)

IR: ν: >C=O: 1689 cm⁻¹

Etapă B: Acidul 6-[1-[2-(benziloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeele din Etapele B și C ale Preparării 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehidă cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,35 (s, 1H, H aromatic, H benzodioxol); 7,30 (m, 3H, H aromatici, H benzil eter); 7,25 (s, 1H, H aromatic, H benzodioxol); 7,10 (d, 2H, H aromatici, H *orto* benzil eter); 12,55 (s larg, 1H, COOH); 6,75 (s, 1H, H-pirol); 6,15 (s larg, 2H, H alifatici, O-CH₂-O); 4,30 (s, 2H, H alifatici, O-CH₂-Ph); 4,15 (q, 2H, H alifatici, O-CH₂-CH₃); 3,9 (m, 2H, H alifatici, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 3,40 (t, 2H, H alifatici, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 2,50 (s, 3H, CH₃-pirol); 1,25 (t, 3H, H alifatici, O-CH₂-CH₃)

IR: ν: -OH: 3200-2300 cm⁻¹ acid; ν: >C=O: 1687 cm⁻¹ acid

Prepararea 10: Acidul 2-[1-[3-(benziloxi)propil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirol-2-il]-4-fluorobenzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 9, înlocuind 2-bromoetil eter de benzil utilizat în Etapa A cu 3-bromopropil eter de benzil și, de asemenea, 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluorobenzaldehidă.

IR: ν: -OH: 3200-2305 cm⁻¹ acid; ν: >C=O: 1690 cm⁻¹ acid

Prepararea 11: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 12: Acidul 4-metoxi-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil utilizat în Etapa A cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluorobenzaldehidă.

IR: ν: -OH: 3000-2500 cm⁻¹ acid; ν: >C=O: 1693 + 1670 cm⁻¹ acid + ester

Prepararea 13: Acidul 7-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehidă.

IR: ν: -OH: 3100-2500 cm⁻¹ acid; ν: >C=O: 1690 + 1674 cm⁻¹ acid + ester

Prepararea 14: Acidul 4-fluoro-5-metoxi-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzaldehidă.

Prepararea 15: Acidul 4-fluoro-5-hidroxi-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluoro-5-hidroxi-benzaldehidă.

Prepararea 16: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-(trifluorometil)-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 17: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-etil-5-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 11, înlocuind iodura de metil cu iodura de etil (a se vedea protocolul descris în US 6,258,805 B1).

Prepararea 18: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic***Etapă A: 1-metil-2-(trifluorometil)pirol-3-carboxilat de etil***

Se adaugă 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanat (29 ml, 0,219 mmol) la metilamină (soluție de 40% în apă) (50 ml, 0,580 mmol) răcită până la 10°C; se formează un precipitat de culoare albă. Se adaugă prin picurare 1,2 acetat de dibromoetil (preparat conform *Molecules*, 16, 9368-9385; 2011). Reactorul este apoi sigilat și încălzit la 70°C timp de 45 de minute. Amestecul de reacție este răcit, apoi extras cu acetat de etil, uscat pe sulfat de sodiu (Na₂SO₄) și evaporat la sec. Produsul de reacție brut obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul acetatului de heptan și etil în calitate de eluanți. Compusul preconizat este obținut sub formă de cristale.

RMN ¹H(400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,11 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,21 (quad, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 1,27 (t, 3 H)

RMN ¹⁹F (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: -53.9

IR (ATR) cm⁻¹: 3145 + 3128 ν -CH, 1711 ν >C=O, 1183 + 1117 + 1078 ν -CF₃

Etapă B: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele B și C din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 19: Acidul 6-[1-(2-benziloxietil)-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic***Etapă A: 1-(2-benziloxietil)-2-metil-pirol-3-carboxilat de etil***

Se dizolvă 2-metil-1H-pirol-3-carboxilat de etil (10 g, 65,3 mmol) în 100 ml de dimetilformamidă sub argon răcită până la 0°C, și apoi se adaugă 2-bromoetoximetilbenzen (28,1 g, 130,6 mmol) o singură dată. Amestecul de reacție se agită. Apoi la acesta se adaugă, la 0°C, în trei porțiuni, NaH (1,72 g, 71,83 mmol) timp de 15 minute. Amestecul de reacție se agită timp de 15 minute la 0°C, iar apoi timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Acesta se toarnă apoi într-o baie de gheață și apoi se extrage de 3 ori cu acetat de etil. Faza organică se spală de 3 ori cu soluție apoasă saturată de clorură de litiu, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și apoi se evaporă la sec. Precipitatul astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți. Compusul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H(400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,32 (t, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,15 (quad., 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,7 (t, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1689 ν -C=O

Etapă B: 1-(2-benziloxietil)-5-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-pirol-3-carboxilat de etil

Procedura este în conformitate cu procedeul din Etapa B a Preparării 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehidă cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

RMN ¹H(400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,05 (m, 2 H), 7 (s, 1 H), 6,4 (s, 1 H), 6,2 (bs, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,2 (quad., 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Etapă C: Acidul 6-[1-(2-benziloxietil)-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Etapa C a Preparării 1.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 12,55 (bs, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,2 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 4,3 (s, 2 H), 4,15 (quad., 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,4 (t, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 3200-2300 ν -OH, 1687 (+ braț) ν -C=O acid carboxilic + ester conjugat

Prepararea 20: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-etil-5-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Prepararea 11, înlocuind iodura de metil cu iodura de etil.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d6) δ ppm: 12,49 (bs, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 4,15 (quad. 2 H), 3,69 (quad. 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 1,01 (t, 3 H)

Prepararea 21: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

5 Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 11, înlocuind iodura de metil cu 1-bromo-2-fluoroetan.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d6 , 300K) δ ppm: 12,53 (bs, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,4 (dt, 2 H), 4,15 (quad. 2 H), 4,01 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H)

RMN ^{19}F (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δ ppm: -222

10 IR: ν : -OH: 3700-2400 cm^{-1} acid; ν : >C=O: 1689 cm^{-1} acid; ν : >CF: 1213 cm^{-1}

Prepararea 22: Acidul 6-{4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-2-il}-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapa A: Acidul 3,3-diethoxipropanoic

15 La o soluție de 25 g de 3,3-diethoxipropionat de etil (131 mmol) în 79 ml de metanol se adaugă 13,1 ml de soluție apoasă de hidroxid de sodiu de 35% (452 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție este concentrat pentru a înlătura metanolul. După dizolvarea materialului nedizolvat prin adăugarea apei, se adaugă soluție apoasă de HCl 5N pentru a obține un pH de 5. Se adaugă diclormetan și apoi faza organică se spală cu saramură. După uscare pe MgSO_4 și concentrare la sec, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei care este utilizat în etapa următoare fără a fi purificat în alt mod.

20 RMN ^1H (400 MHz, dms o-d6) δ ppm: 12,2 (s, 1 H), 4,8 (t, 1 H), 3,58/3,47 (2m, 4 H), 2,5 (d, 2 H), 1,09 (t, 6 H)

Etapa B: 5,5-diethoxi-3-oxo-pentanoat de etil

25 La o soluție de 16 ml de acid 3-etoxi-3-oxomalononic (135 mmol) în 40 ml de tetrahidrofuran se adaugă, sub argon, 21,9 g de magneziu sub formă de pudră (90,4 mmol). Amestecul obținut este apoi încălzit la 80°C timp de 7 ore. După revenirea la temperatura ambiantă, acest amestec este transferat printr-o canulă la o soluție de 10 g de compus obținut în etapa A (61,7 mmol) în 64 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat în prealabil, în porții, 11 g de carbonildiimidazol (66 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 3 zile la temperatura ambiantă. După concentrare, reziduul este prelevat într-un amestec de acetat de etil și soluție apoasă de bisulfat de sodiu (NaHSO_4). Amestecul se agită viguros până când nu se mai degajează gaz. După separarea fazelor, faza organică se spală succesiv cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și, la sfârșit, cu saramură. După uscare pe MgSO_4 și concentrare la sec, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei care este utilizat în etapa următoare fără a fi purificat în alt mod.

35 RMN ^1H (400 MHz, dms o-d6) δ ppm: 4,84 (t, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,56/3,46 (2m, 4 H), 2,8 (d, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 1,09 (t, 6 H)

Etapa C: 2-(2,2-diethoxietil)-1-metil-pirol-3-carboxilat de etil

40 La o soluție de 11,8 g de compus obținut în Etapa B (50,8 mmol) în 76 ml de apă se adaugă, prin picurare, la 0°C, 6,6 ml de soluție apoasă de metilamină de 40% (76,2 mmol). Se agită amestecul de reacție și se reîncălzește ușor până la temperatura ambiantă timp de 5 ore. După revenirea la 0°C, se adaugă, prin picurare, 8,8 ml de soluție apoasă de metilamină de 40% (102 mmol) și apoi 16,6 ml de soluție apoasă de cloracetaldehidă de 50% (127 mmol), la o temperatură mai mică de 10°C. Se agită amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi se diluează cu acetat de etil. Faza organică se spală cu saramură, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează la sec. Produsul în stare brută astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

45 RMN ^1H (400 MHz, dms o-d6) δ ppm: 6,7 (d, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 1,05 (t, 6 H)

50 **Etapa D: 1-metil-2-(2-morfolinoetil)pirol-3-carboxilat de etil**

55 La o soluție de 3,8 g de compus obținut în Etapa C (14,05 mmol) în 28 ml de tetrahidrofuran se adaugă 58 ml de soluție apoasă de acid sulfuric de 10%. Se agită amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 2 ore și apoi se diluează cu un amestec de acetat de etil și apă. După separare, faza organică se spală cu saramură, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează la sec. La o soluție de reziduu astfel obținut în 70 ml de diclorețan se adaugă o soluție de 13,5 ml de morfolină (14,5 mmol) într-un amestec compus din 30 ml de diclorețan și 3,6 ml de soluție apoasă de HCl 4N în dioxan (14,5 mmol), și apoi 7,4 g de triacetoxiborohidru de sodiu ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (35,13 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 3 ore și apoi se diluează cu un amestec de diclormetan și soluție apoasă saturată de NaHCO_3 . După separarea fazelor și

extragerea fazei apoase cu diclormetan, fazele organice se usucă pe MgSO_4 și se concentrează la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclormetanului și metanolului în calitate de eluanți. Produsul din titlu este izolat sub formă de ulei.

5 **RMN ^1H** (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,66 (d, 1 H), 6,31 (d, 1 H), 4,14 (q, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,05 (m, 2 H), 2,45-2,38 (m, 6 H), 1,24 (t, 3 H)

Etapa E: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu Etapele B și C din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

10 **Prepararea 23:** Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapa A: 4,4-dietoxi-3-oxo-butanoat de etil

La o soluție de 40 g de dietoxiacetat de etil (227 mmol) în 67 ml de acetat de etil se adaugă sub argon, în porții, 6 g de sodiu (261 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 48 de ore. Se adaugă 10 ml de metanol, și apoi amestecul este hidrolizat cu 65 ml de apă. pH-ul amestecului de reacție este ajustat până la pH 6 prin adăugarea soluției apoase de HCl 1N. Amestecul se separă și apoi se extrage cu acetat de etil. Fazele organice se combină, se spală cu saramură, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei, care se folosește în următoarea etapă fără a fi purificat în alt mod.

20 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,6 (s, 2 H), 1,28 (t, 9 H), 3,7-3,6 (2m, 4 H), 4,7 (s, 1 H), 4,2 (quad, 2 H)

Etapa B: 2-(2,2-dietoximetil)-1-metil-pirol-3-carboxilat de etil

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa C din Prepararea 22, pornind de la 4,4-dietoxi-3-oxo-butanoatul de etil obținut în etapa precedentă.

25 **RMN ^1H** (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,73 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,68/3,43 (2m, 4 H), 1,26 (t, 3 H), 1,13 (t, 6 H)

Etapa C: 1-metil-2-(2-morfolinometil)pirol-3-carboxilatul de etil

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa D din Prepararea 22, pornind de la 2-(2,2-dietoximetil)-1-metil-pirol-3-carboxilatul de etil obținut în etapa precedentă.

30 **RMN ^1H** (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,74 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5 (m, 4 H), 2,32 (m, 4 H), 1,22 (t, 3 H)

35 **Etapa D:** Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele B și C din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

40 **Prepararea 24:** Acidul 6-[4-(metoxicarbonil)-5-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapa A: 2-(2-metoxietil)-1-metil-pirol-3-carboxilat de metil

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu protocolul Etapei C din Prepararea 22, folosind 5-metoxi-3-oxovalerat de metil.

45 **RMN ^1H** (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,69 (wd, 1 H), 6,31 (wd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,49 (t, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 3,11 (t, 2 H)

Etapa B: Acidul 6-[4-(metoxicarbonil)-5-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele B și C din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

50 **Prepararea 25:** Acidul 2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromobenzaldehida.

55 **RMN ^1H** (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 12,81 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,16 (q, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Prepararea 26: Acidul 5-fluoro-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-5-fluorobenzaldehidă.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,6 (dd, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H)

RMN ¹⁹F (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: -113

Prepararea 27: Acidul 2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]-5-fluoro-4-metoxibenzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-metoxi-5-fluorobenzaldehidă.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 9,65 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,19 (q, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,26 (t, 3 H).

Prepararea 28: Acidul 2-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il)-4-fluoro-5-metoxibenzoic

Procedura este în conformitate cu Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 4-fluoro-5-metoxibenzoaldehidă.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 12,9 (m, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,2 (quad, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Prepararea 29: Acidul 5-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-5-clorobenzaldehidă.

Prepararea 30: Acidul 2-[1-[2-(benziloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirol-2-il]-4-clorobenzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 19, înlocuind 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă cu 2-bromo-4-clorobenzaldehidă.

Prepararea 31: Acidul 5-metoxi-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1, înlocuind, în Etapa A, 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de etil cu 2-metil-1*H*-pirol-3-carboxilatul de metil și, de asemenea, 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-5-metoxibenzoaldehidă.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 12,8 (bs, 1 H), 7,34 (wd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H)

Prepararea 32: Acidul 6-[1-(2,2-difluoroetil)-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul din Prepararea 19, înlocuind 2-bromoetoximetilbenzen utilizat în Etapa A cu 2-bromo-1,1-difluoro-etan.

Prepararea 1': Clorhidrat de (3*R*)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

Etapa A: {(3*S*)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il}metil 4-metilbenzensulfonat

La o soluție de 30,2 g de [(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]metanol (185 mmol) în 750 ml de diclormetan se adaugă succesiv 91,71 g de clorură de tosil (481 mmol) și apoi, prin picurare, 122,3 ml de *N,N,N*-triethylamină (740 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 20 ore. Acesta este apoi diluat cu diclormetan, spălat succesiv cu soluție de HCl 1M, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură până la neutralitate. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Solidul obținut este apoi dizolvat într-un volum minim de diclormetan și apoi se adaugă ciclohexan până la formarea unui precipitat. Apoi precipitatul se filtrează și spală cu ciclohexan. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de cristale.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,75 (d, 2H, H aromatici, *ortho* O-tosil); 7,6 (d, 2H, H aromatici, *ortho* N-tosil); 7,5 (d, 2H, H aromatici, *meta* O-tosil); 7,3 (d, 2H, H aromatici, *meta* N-tosil); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 4,25 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolin); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifatici, CH₂-O-tosil); 2,7 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃)

IR: ν: -SO₂: 1339-1165 cm⁻¹

Etapa B: (3*R*)-3-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o suspensie de 8,15 g (214,8 mmol) de alumohidru⁴ de litiu (LiAlH₄) în 800 ml de metil *ter*-butil eter (MTBE) se adaugă 101,2 g de compus de ditosil obținut în Etapa A (214,8 mmol) dizolvat în 200 ml de MTBE. Amestecul este apoi încălzit la 50°C timp de 2 ore. Se lasă să se răcească și se plasează la 0°C, și se adaugă apoi, prin picurare, 12 ml de soluție NaOH 5N. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 45 de minute. Solidul astfel obținut se

filtrează și se spală cu MTBE și apoi cu diclorometan. Filtratul este apoi concentrat la sec. Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de solid.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,70 (d, 2H, H aromatici, *ortho* N-tosil); 7,38 (d, 2H, H aromatici, *meta* N-tosil); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,4 (m, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 4,3 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolin); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃); 0,90 (d, 3H, tetrahidroizochinolin-CH₃)

IR : ν: -SO₂: 1332-1154 cm⁻¹

Etapa C: (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o soluție de 31,15 g (103,15 mmol) de compus monotosil, obținut în Etapa B, în 500 ml de metanol anhidru se adaugă, în porții, 3,92 g (161 mmol) de așchii de magneziu. Amestecul se agită în prezența ultrasunetelor timp de 96 de ore. Apoi amestecul de reacție se filtrează și solidul se spală de mai multe ori cu metanol. Filtratul este apoi concentrat la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclorometanului și amoniacului în etanol în calitate de eluanți, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,05 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 3,90 (m, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 2,85 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolin); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 1,12 (d, 3H, tetrahidroizochinolin-CH₃); 2,9-2,3 (m, broad, 1H, HN (tetrahidroizochinolin))

IR: ν: -NH: 3248 cm⁻¹

Etapa D: Clorhidrat de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o soluție de 14,3 g (97,20 mmol) de compus, obținut în Etapa C, în 20 ml de etanol anhidru se adaugă, prin picurare, 100 ml de soluție de HCl 1M în eter. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi se filtrează. Cristalele astfel obținute se spală cu eter etilic. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de cristale.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 9,57 (m, larg, 2H, NH₂⁺ (tetrahidroizochinolin)); 7,22 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,27 (s, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 3,52 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolin); 3,03--2,85 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolin); 1,39 (d, 3H, tetrahidroizochinolin-CH₃)

IR: ν: -NH₂⁺: 3000-2300 cm⁻¹; ν: aromatic -CH: 766 cm⁻¹

Prepararea 2': [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetil]carbamat de terț-butil

Etapa A: (3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilat de benzil

Acest compus se obține cu ajutorul unui protocol din literatură (R. B. Kawthekar *et al* *South Africa Journal of Chemistry* 63, 195, 2009) pornind de la 15 g de (3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetanol (91,9 mmol) în prezența cloroformiatului de benzil și trietilaminei în soluție în diclorometan. După purificare prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (300 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,33 (m, 5H, H aromatici, O-benzil); 7,15 (s, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolin); 5,13 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,73 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,47 (m, H, CH₂OH); 4,36 (m, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,28 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 3,39 (dd, 1H, CH₂OH); 3,23 (dd, 1H, , CH₂OH); 2,93 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,86 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin)

IR: ν: OH: 3416 cm⁻¹; ν: <C=O 1694 cm⁻¹; ν: aromatic >C-H: 754 cm⁻¹

Etapa B: (3S)-3-(azidometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-carboxilat de benzil

Acest compus se obține cu ajutorul unui protocol din literatură (D. Pagé *et al* *J. Med. Chem.* 44, 2387, 2001) pornind de la 23 g de compus obținut în Etapa A (77,3 mmol) în prezența difenilfosforilazidei și trifenilfosfinei în soluție în THF. După purificare prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,36 (m, 5H, H aromatici, O-benzil); 7,19 (m, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolin); 5,16 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,76 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,53 (m, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,30 (m, 1H, H tetrahidroizochinolin); 3,28 (m, 2H, , CH₂N₃); 3,06 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,78 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin)

IR: ν: N₃: 2095 cm⁻¹; ν: <C=O: 1694 cm⁻¹; ν: aromatic >C-H: 754 cm⁻¹

Etapa C: (3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-carboxilat de benzil

La o soluție de 20,9 g (64,5 mmol) de compus azido, obținut în Etapa B, în 650 ml de THF, se adaugă succesiv 25,5 g (97,2 mmol) de trifenilfosfină și 157 ml de apă. Amestecul este încălzit la reflux timp de 2 ore 30 minute. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sec și uleiul reziduu

este ulterior prelevat în eter izopropilic. Apare un precipitat alb; acesta se filtrează și se spală cu eter izopropilic. Filtratul este apoi concentrat la sec și purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

- 5 **RMN ¹H:** δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,40 (m, 5H, H aromatici, O-benzil); 7,20 (m, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolin); 5,15 (s, 2H, **CH₂-Ph**); 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahidroizochinoline); 4,30 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,90 (m, 2H, **CH₂NH₂**); 2,45 (m, 2H, H tetrahidroizochinolin); 1,40 (m, 2H, NH₂)

IR: v: NH₂: 3400-3300 cm⁻¹; v: <C=O: 1688 cm⁻¹

- 10 **Etapa D: (3S)-3-[(terț-butoxicarbonil)amino]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-carboxilat de benzil**

La o soluție de 18,4 g (62,1 mmol) de compus obținut în Etapa C, în 630 ml de diclormetan se adaugă succesiv 17,5 ml (124 mmol) de trietilamină și, în porții, 14,9 g (68,3 mmol) de di-terț-butil dicarbonat. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție este apoi concentrat și se adaugă acetat de etil. Faza organică se spală succesiv cu soluție de HCl 1M, saramură, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură. După uscare, concentrare la sec și purificare prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

- 20 **RMN ¹H:** δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,35 (m, 5H, H aromatici, O-benzil); 7,15 (m, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolin); 6,51 (m, 1H, **NHBoc**); 5,12 (s, 2H, **CH₂-Ph**); 4,76 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,51 (m, 1H, H tetrahidroizochinolin); 4,36 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,95 (m, 3H, H tetrahidroizochinolin+ **CH₂NHBoc**); 2,71 (d, 1H, H tetrahidroizochinolin); 1,34 (s, 9H, **NHBoc**)

IR: v: NH: 3351 cm⁻¹; v: <C=O: 1686 cm⁻¹

- 25 **Etapa E: [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetil]carbamatul de terț-butil**

La o soluție de 21 g (53 mmol) de compus obținut în Etapa D în 600 ml de acetat de etil, se adaugă 2,1 g de paladiu-pe-carbon de 10%. Amestecul se agită la temperatura ambiantă sub presiune de 1,3 bari de dihidrogen timp de 5 ore. Amestecul de reacție se filtrează și apoi se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

- 30 **RMN ¹H:** δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,15 (m, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolin); 6,85 (t, 1H, **NHBoc**); 3,90 (m, 2H, H tetrahidroizochinolin); 3,00 (m, 2H, **CH₂NHBoc**); 2,80 (m, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,65 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin); 2,40 (dd, 1H, H tetrahidroizochinolin); 1,40 (s, 9H, **NHBoc**)

IR: v: NH: 3386-3205 cm⁻¹ (NH amidă); v: <C=O: 1688 cm⁻¹; v: NH: 1526 cm⁻¹ (NH amină)

- 35 **Prepararea 3': (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin**

Etapa A: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolin carboxilat de benzil

- La o soluție de 5 g de acid (3S)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinocarboxilic (16 mmol) în 160 ml de diclormetan se adaugă 1,5 ml de morfolină (17,6 mmol), apoi 9 ml de N,N,N-trietilamină (64 mmol), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (EDC) (19,2 mmol) și 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) (19,2 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte; apoi acesta se toarnă în soluție de clorură de amoniu și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă ulterior pe MgSO₄, și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul în stare brută astfel obținut este apoi purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclormetanului și metanolului în calitate de eluanți. Produsul este obținut sub formă de spumă.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 353K): 7,30 (m, 5H benzil); 7,15 (m, 4H, H aromatici); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzil, 1H dihidroizochinolin); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroizochinolin); 3,55-3,3 (m, 8H morfolină); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroizochinolin)

IR: v: >C=O: 1694;1650 cm⁻¹

- 50 **Etapa B: (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolin carboxilat de benzil**

- La o soluție de 5,3 g de produs obținut în Etapa A (13,9 mmol) în 278 ml de tetrahidrofuran se adaugă 14 ml de complex de boran-dimetilsulfură (BH₃Me₂S) (27,8 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul se încălzește timp de 4 ore la 80°C. Se lasă să revină la temperatura ambiantă și se adaugă apoi 7 ml (14 mmol) de BH₃Me₂S. Amestecul de reacție este încălzit din nou la 80°C timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul este apoi evaporat și ulterior se adaugă lent metanol și apoi 5,6 ml de soluție apoasă de HCl 5N (27,8 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte, și apoi la 80°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă soluție apoasă saturată de NaHCO₃ la amestecul de reacție plasat la 0°C până la obținerea unui pH de 8, și apoi se extrage cu acetat de

etil. Faza organică se usucă ulterior pe MgSO_4 , și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 353K): 7,43-7,30 (vârf fără rezoluție, 5H benzil); 7,19 (m, 4H, H aromatici); 5,16 (m, 2H, 2H benzil); 4,79-4,29 (d, 2H dihidroizochinolin); 4,58 (m, 1H dihidroizochinolin); 3,50 (m, 4H morfolină); 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroizochinolin); 2,42-2,28 (vârf fără rezoluție, 5H, 4H morfolină, 1H morfolină); 2,15 (dd, 1H morfolină)

IR: ν : $>\text{CH}$: 2810 cm^{-1} ; ν : $>\text{C=O}$: 1694 cm^{-1} ; ν : $>\text{C-O-C}$: 1114 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH-Ar}$: 751; 697 cm^{-1}

Etapa C: (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o soluție de 4,9 g de compus din Etapa B (13,4 mmol) în 67 ml de etanol se adaugă 0,980 g de dihidroxid de paladiu (20% în greutate) la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se plasează sub 1,2 bari de hidrogen la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Acesta este apoi trecut printr-un filtru Whatman și paladiul este apoi clătit de mai multe ori cu etanol. Filtratul este evaporat la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 7,12-7,0 (vârf fără rezoluție, 4H, H aromatici); 3,92 (s, 2H tetrahidroizochinolin); 3,60 (t, 4H morfolină); 2,98 (m, 1H tetrahidroizochinolin); 2,68 (dd, 1H tetrahidroizochinolin); 2,5-2,3 (vârf fără rezoluție, 8H, 1H tetrahidroizochinolin, 6H morfolină, 1H NH)

IR: ν : $>\text{NH}$: 3322 cm^{-1} ; ν : $>\text{C-O-C}$: 1115 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH-Ar}$: 742 cm^{-1}

Prepararea 4': (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 3', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-metil-piperazină.

Prepararea 5': Clorhidrat de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

Etapa A: (3S)-3-(2-morfolino-2-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 3 g (10,30 mmol) de acid [(3S)-2 (*tert*-butoxicarbonil) -1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]acetic în 100 ml de diclormetan, se adaugă, prin picurare, 1,10 ml (11,32 mmol) de morfolină, tot prin picurare, se adaugă 4,3 ml (30,9 mmol) de trietilamină, 2,20 g (12,40 mmol) de EDC și 1,70 g (1,68 mmol) de HOBt (hidroxibenzotriazol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 15 de ore. Amestecul de reacție este apoi diluat cu diclormetan, spălat succesiv cu soluție de HCl 1M, soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și apoi cu saramură până la neutralitate. Faza organică se usucă apoi pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclormetanului și metanolului în calitate de eluanți, produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 7,20-7,10 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,70 (m, 1H, H alifatici, CH tetrahidroizochinolin); 4,75-4,20 (2m, 2H, H alifatici, CH_2 alpha to N tetrahidroizochinolin); 3,60 (m, 8H, H alifatici, morfolină); 3,00 și 2,70 (2dd, 2H, H alifatic, tetrahidroizochinolin); 2,50-2,20 (2d, 2H, H alifatici, CH_2CO); 1,40 (s, 9H, ^tBu)

IR: ν : C=O : 1687; 1625 cm^{-1}

Etapa B: Clorhidrat de 1-(morfolin-4-il)-2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]etanon

La o soluție de 2,88 g (7,18 mmol) de compus, obținut în Etapa A, în 16 ml de diclormetan se adaugă, prin picurare, 80 ml (80 mmol) de soluție de HCl 1M în eter. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 15 ore, și apoi suspensia se filtrează și precipitatul se spală cu eter. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 9,80-9,50 (m, 2H, NH_2^+); 7,30-7,10 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,30 (m, 2H, H alifatici, CH_2 alpha to N tetrahidroizochinolin); 3,80 (m, 1H, H alifatici, CH tetrahidroizochinolin); 3,70-3,40 (2m, 8H, H alifatici, morfolină); 3,15 și 2,8 (m, 4H, H alifatic, CH_2 tetrahidroizochinolin și CH_2CO)

IR: ν : $-\text{NH}_2^+$: 2800-1900 cm^{-1} ; ν : C=O : 1620 cm^{-1}

Etapa C: Clorhidrat de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

Se prepară o soluție de 2,2 g (7,44 mmol) de compus obținut în Etapa B în 22 ml de MTBE și 5 ml de diclormetan. După răcire într-o baie de gheață la 0°C, la aceasta se adaugă, prin picurare, 15 ml (15 mmol) de soluție de LiAlH_4 1M în tetrahidrofuran. Apoi amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 6 ore. Acesta este plasat la 0°C, și se adaugă apoi, prin picurare, 1 ml de soluție de NaOH 5N. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 45 de minute. Solidul se filtrează apoi și se spală cu MTBE și ulterior cu diclormetan și filtratul se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut se diluează cu diclormetan și se adaugă, prin picurare, 6,3 ml de o soluție 1M

de HCl în eter. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi se filtrează. Cristalele astfel obținute se spală cu eter etilic. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH₂⁺); 10,00 (m, H, NH⁺); 7,20 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolin); 4,30 (s, 2H, H alifatici, CH₂ alpha către N tetrahidroizochinolin); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, H alifatici, CH₂ alpha către N morfolină); 3,70 (m, 1H, H alifatici, CH tetrahidroizochinolin); 3,55-3,30 (m, 4H, H alifatici, CH alpha to O morfolină și CH₂-morfolină); 3,15 (dd, 1H, H alifatic, CH₂ tetrahidroizochinolin); 3,10 (m, 2H, H alifatic, CH alpha către O morfolină); 2,90 (dd, 1H, H alifatic, CH₂ tetrahidroizochinolin); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H alifatic, CH₂-tetrahidroizochinolin)

IR: v: NH⁺ / -NH₂⁺: între 3500 și 2250 cm⁻¹; v: C=C: slab 1593 cm⁻¹; v: C-H aromatic: 765 cm⁻¹

Prepararea 6': (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Etapa A: {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il}metil 4-metilbenzensulfonat

Procedeu este identic celui din Etapa A a Preparării 1'.

Etapa B: 2-[(3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il}metil]-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoat de terț-butil

La o suspensie de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) în 30 ml de MTBE se adaugă, prin picurare, o soluție de 5 g de terț-butil-3-morfolino-3-oxopropanoat (21,81 mmol) în 20 ml de MTBE anhidru. Această suspensie se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi compusul obținut în Etapa A se adaugă sub formă de pudră. Amestecul se agită la 60°C timp de 30 de ore. Se adaugă 100 ml de soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Soluția rezultată se extrage cu diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice, folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H(500 MHz, dms₂O-d₆) δ ppm: 7,63/7,59 (2d, 2 H), 7,3/7,26 (2d, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,09/6,97 (2t, 2 H), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H), 4,25/4,11 (2m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,73-3,48 (m, 4 H), 3,57-3,32 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,32/2,31 (2s, 3 H), 1,88/1,79 (2m, 2 H), 1,39/1,38 (2s, 9 H)

IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1731 (ester); v: >C=O: 1644 (amidă); v: -SO₂: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1115; γ: >CH-Ar: 815-746-709

Etapa C: Acidul 2-[(3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il}metil]-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoic

La o soluție de 9,5 g (17,97 mmol) de compus obținut în Etapa B în 40 ml de dioxan se adaugă, prin picurare, 20 ml de o soluție 4M de HCl în dioxan. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 48 ore și apoi soluția se concentrează la sec. După uscare, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dms₂O-d₆) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,6 (2*d, 2 H), 7,3 (2*d, 2 H), 7,1/6,95 (2*m, 4 H), 4,7-4,2 (d, 2 H), 4,25/4,12 (2*m, 1 H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 1,8 (t, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: v: -OH: 3500 până la 2000; v: >C=O: 1727 (acid); v: >C=O: 1634 (amidă); v: -SO₂: 1330-1155

Etapa D: 3-[(3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]-1-(morfolin-4-il)propan-1-onă

La o soluție de 7,80 g (16,51 mmol) de compus obținut în Etapa C în 100 ml de DMSO se adaugă 1,16 g (19,83 mmol) de clorură de sodiu solid (NaCl) și apoi, prin picurare, 5 ml de apă. Amestecul se agită la 130°C timp de 1 oră și apoi soluția se concentrează până la ?. Amestecul de reacție se diluează apoi cu diclormetan și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de clorură de litiu și apoi cu saramură. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice, folosind ciclohexan și acetat de etil în calitate de eluanți, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dms₂O-d₆) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,15/7 (2 m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (2 m, 4 H), 2,6 (2 dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,3 (m, 2 H), 1,5 (quad., 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1639; v: -SO₂: 1331-1156; γ: >CH-Ar: 815-675

Etapă E: (3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o soluție de 6,0 g (14,0 mmol) de compus obținut în Etapa D în 60 ml de MTBE și 14 ml de diclormetan se adaugă 1,06 g (28 mmol) de LAH, în porții, timp de 5 minute. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 15 de ore. Se adaugă, prin picurare, 1,5 ml de apă și se agită timp de 15 minute. Apoi se adaugă, prin picurare, 1,5 ml de soluție de hidroxid de sodiu 5M și se agită timp de 15 minute. Amestecul de reacție este apoi diluat cu MTBE și diclormetan. Suspensia se filtrează apoi și precipitatul se spală cu MTBE și diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice, folosind diclormetanul și etanolul în amoniac în calitate de eluanți, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dms₂-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (vârf fără rezoluție, 4 H), 4,65/4,23 (AB, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7/2,6 (ABX, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (t, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 1,4/1,3 (2m, 4 H).

IR (ATR) cm⁻¹: ν: -SO₂: 1333-1158

Etapă F: (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

La o soluție de 1,50 g (3,62 mmol) de compus obținut în Etapa E în 20 ml de metanol anhidru se adaugă, în porții, 2,0 g (82,3 mmol) de așchii de magneziu. Amestecul se agită în prezența ultrasunetelor timp de 96 de ore. Apoi amestecul de reacție se filtrează, solidul se spală de mai multe ori cu metanol, iar filtratul se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice, folosind diclormetanul și etanolul în amoniac în calitate de eluanți, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dms₂-d₆) δ ppm: 7,3 (d, 2 H), 7,1 (t, 2 H), 7,1 (d+t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,72/2,45 (dd, 2 H), 2,35 (t, 4 H), 2,25 (t, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: ν: >NH₂/NH⁺: 3500-2300; ν: >C-O-C<: 1115

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/FIA/HR):

Formula empirică: C₁₆ H₂₄ N₂ O

[M+H]⁺ calculat: 261,1961

[M+H]⁺ măsurat: 261,1959

Prepararea 7: Triclorhidrat de (3S)-3-[(9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin

Etapă A: (9aS)-4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-carboxilat de terț-butil

Sinteza acestui compus este cunoscută în literatură (*J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5887 pentru enantiomerul opus).

Etapă B: Clorhidrat de (9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-4-onă

O soluție 4M de HCl în dioxan (60 ml, 240 mmol) se adaugă la compusul (9aS) 4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-carboxilat de terț-butil (11,8 g, 46,0 mmol) răcit cu ajutorul unei băi de gheață. Soluția se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 2 ore, și ulterior la 50-60°C timp de 1,5 ore. Soluția este apoi evaporată la sec. Reziduul este co-evaporat cu dioxan (3 x 20 ml) și apoi uscat sub vid pentru a obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, dms₂-d₆) δ ppm: 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,23 - 3,37 (m, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 4,45 - 4,55 (m, 1 H), 9,58 (br s, 2 H)

Etapă C: (3S)-3-[(9aS)-4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-2-carboxilat de terț-butil

Se adaugă EDC (3,90 g, 20,3 mmol) la o soluție de compus din Etapa B (3,02 g, 15,7 mmol), acid (3S)-2-[(terț-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-carboxilic (4,6 g, 16,6 mmol), trietilamină (8,0 ml, 57,4 mmol) și HOBt (2,72 g, 20,1 mmol) în diclormetan (150 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 21 ore. Se adaugă soluție apoasă 1N de HCl (105 ml) și precipitatul format se filtrează cu ajutorul unei pâlnii Buchner. Fazele filtratului se separă. Faza apoasă se extrage cu diclormetan (2 x 10 ml). Fazele organice combinate se spală cu soluție apoasă 3N de HCl (35 ml), apoi cu soluție apoasă de bicarbonat de potasiu de 5% (2 x 35 ml) și, la sfârșit, cu saramură (35 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și apoi se concentrează sub presiune redusă. Produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice, folosind acetatul etilic și heptanul în calitate de eluanți pentru a obține compusul preconizat sub formă de solid

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 - 1,57 (m, 9 H), 2,39 - 2,89 (m, 2 H), 2,89 - 3,34 (m, 3 H), 3,34 - 3,70 (m, 2 H), 3,90 - 4,06 (m, 1 H), 4,09 - 4,27 (m, 2 H), 4,30 - 5,00 (m, 5 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 4 H)

Etapă D: Triclorhidrat de (3S)-3-[(9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Se adaugă soluție 4M de HCl în dioxan (45 ml, 180 mmol) la compusul din Etapa C (6,6 g, 46,0 mmol) răcit într-o baie de gheață. Suspensia se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 24 ore și apoi se evaporă la sec. Reziduul este co-evaporat cu MTBE și apoi se usucă sub vid. Solidul astfel obținut se pune în suspensie în tetrahidrofuran (160 ml), și apoi se adaugă LiAlH₄ (3,0 g, 79,1 mmol). Suspensia este încălzită la reflux timp de 6,5 ore, și apoi este răcită într-o baie de gheață. Se adaugă apoi apă (3 ml) timp de 7 minute. După 0,5 ore se adaugă soluție 2N de hidroxid de sodiu (6 ml). Din nou se adaugă apă (6 ml) peste 0,25 ore. În cele din urmă, se adaugă celită (7 g) și Na₂SO₄ (25 g) peste 0,5 ore. Suspensia se filtrează pe celită și se clătește cu tetrahidrofuran (2 x 100 ml). Filtratul se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut se dizolvă în MTBE (50 ml). Soluția rezultată se filtrează și filtratul se concentrează. Reziduul se dizolvă în metanol (60 ml), și apoi se adaugă soluție 4M de HCl în dioxan (20 ml). Soluția se încălzește până la 40°C și se tratează cu cărbune activat (0,66 g), sub agitare, timp de 1 oră. Suspensia se filtrează pe celită și se clătește cu metanol cald. Filtratul se concentrează până când produsul începe să se cristalizeze. Se permite continuarea cristalizării timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Solidul obținut se filtrează și se clătește cu un amestec de 2-propanol/MTBE (4/6) (2 x 20 ml), și apoi cu MTBE (2 x 20 ml). După uscare, se obține compusul preconizat.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 2,28 - 2,44 (m, 1 H), 2,74 - 3,00 (m, 4 H), 3,08 - 3,27 (m, 3 H), 3,27 - 3,42 (m, 2 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 4,00 - 4,22 (m, 2 H), 4,35 - 4,50 (m, 2 H), 7,20 - 7,41 (m, 4 H)

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ ppm: 29,00, 44,58, 50,30, 51,08, 51,17, 52,75, 53,17, 58,08, 61,60, 64,61, 66,37, 127,14, 127,71, 128,00, 128,77, 129,55, 131,15

MS (ESI): [M+H]⁺ 288,16

Prepararea 8': (3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină**Etapă A: (3S)-3-(iodometil)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină**

Compusul din Etapa A a Preparării 6' (4,0 g; 8,48 mmol) în acetonitril (10 ml) este plasat într-un tub cu microunde de 27 ml și apoi se adaugă iodură de sodiu (1,40 g; 9,33 mmol). Amestecul de reacție se încălzește timp de 5 ore la 100°C cu ajutorul microundelor (200 W). Apoi acesta se filtrează și solidul se spală cu diclormetan. Filtratul este evaporat la sec și apoi reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind heptan și acetat etilic în calitate de eluanți. Compusul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,64 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,15-7 (m, 4 H), 4,5/4,3 (2d, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1897 ν -Ar, 1333 + 1156 ν -SO₂

Etapă B: (3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Compusul iodurat (2,5 g; 5,85 mmol) obținut în etapa precedentă este dizolvat în acetonitril (50 ml). Se adaugă 1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan oxalat (1,21 g; 6,36 mmol), apoi carbonat de potasiu (1,61 g; 11,7 mmol). Amestecul de reacție se încălzește timp de 15 ore la reflux. Amestecul de reacție se filtrează și se spală cu acetonitril, apoi se evaporă la sec.

Compusul se purifică prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și amoniac-in-metanol în calitate de eluanți. Compusul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,14-7 (m, 4 H), 4,53/4,2 (dd, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,5/3,4/2,98 (3m, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1333 + 1156 ν -SO₂

Etapă C: (3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Compusul tosilat din etapa precedentă (1,3 g; 3,26 mmol) este dizolvat în 10 ml de metanol. Se adaugă magneziu sub formă de pudră (633 mg; 26,08 mmol), în porții, de 160 mg peste fiecare 3 ore. Amestecul de reacție se agită într-o baie cu ultrasunete timp de 15 ore. Acesta se filtrează apoi pe celită, se spală cu cantități mari de metanol, apoi se evaporă la sec. Compusul se purifică prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și amoniac-in-metanol în calitate de eluanți. Compusul se obține sub formă de ulei.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,01 (m, 4 H), 4,46 (t, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,51/3,05 (dd, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,61/2,4 (m, 4 H), 2,4 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 3325 ν >NH

Prepararea 9': Triclorhidrat de (3S)-3-[(9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină**Etapa A: (9aR)-4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolină-8-carboxilat de terț-butil**

Sinteza acestui compus este descrisă în literatură (*J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5887).

Etapa B: Clorhidrat de (9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-4-onă

Se adaugă o soluție 4M de HCl în dioxan (39 ml, 154 mmol) la compusul din Etapa A (11,3 g, 44,1 mmol). Soluția se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 5 ore, și apoi se adaugă din nou o soluție 4M de HCl în dioxan (12 ml, 48 mmol). Amestecul se agită timp de 16 ore. Apoi soluția este evaporată la sec pentru a obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 2,79 - 2,93 (m, 2 H), 3,02 (td, *J* = 13,1, 2,7 Hz, 1 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 3,96 - 4,01 (m, 1 H), 4,05 (AB q, *J* = 13,3 Hz, 2 H), 4,48 (dd, *J* = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 9,71 (br, s, 1 H), 9,91 (br. s, 1 H)

Etapa C: (3S)-3-[(9aR)-4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolină-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-2-carboxilat de terț-butil

Se adaugă EDC (5,17 g, 27,0 mmol) la o soluție de compus din etapa precedentă (4,0 g, 20,7 mmol), acid (3S)-2-[(terț-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-carboxilic (6,04 g, 21,8 mmol), trietilamină (11,6 ml, 83,1 mmol) și HOBt (3,65 g, 27,0 mmol) în diclormetan (100 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Se adaugă soluție apoasă 1N de HCl (70 ml) și precipitatul format se filtrează cu ajutorul unei pâlnii Buchner. Fazele filtratului se separă. Faza organică se spală cu soluție apoasă saturată de carbonat de potasiu și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul este pre-absorbit pe gel de silice și se purifică prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 1,25 - 1,58 (m, 9 H), 2,50 - 2,76 (m, 2 H), 2,76 - 3,25 (m, 3 H), 3,37 - 3,76 (m, 2 H), 3,92 - 4,50 (m, 5 H), 4,06 (s, 2 H), 4,66 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,76 - 5,28 (m, 1 H), 7,05 - 7,31 (m, 4 H)

Etapa D: Triclorhidrat de (3S)-3-[(9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Se adaugă o soluție de HCl 4M în dioxan (24,0 ml, 96,2 mmol) la o soluție de compus din Etapa C (8,00 g, 12,25 mmol) în diclormetan (25 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi se concentrează la sec. Se adaugă produsul brut obținut la o suspensie de LiAlH₄ (1,97 g, 51,91 mmol) în tetrahidrofuran (140 ml). Amestecul este încălzit la reflux până la sfârșitul reacției (monitorizată prin LC-MS) și apoi se răcește până la 0°C. Se adaugă apă (2,5 ml) prin picurare. După agitare timp de 10 minute, se adaugă soluție apoasă 2M de hidroxid de sodiu (5 ml) prin picurare. Se adaugă din nou apă (5 ml) după agitarea timp de 10 minute. La sfârșit se adaugă celită (4 g) și Na₂SO₄ (12 g) după agitarea timp de încă 10 minute. Suspensia se filtrează pe celită și filtratul se concentrează la sec. Reziduul brut astfel obținut este dizolvat în metanol (80 ml), și apoi se adaugă o soluție 4M de HCl în dioxan (16,75 ml, 67,0 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 3 ore, și apoi se concentrează la sec. Reziduul este dizolvat într-o cantitate minimă de metanol cald (70 ml), și apoi se adaugă MTBE (3-5 ml). Soluția se răcește la 0°C timp de 1 oră într-o baie de apă rece ca gheața, și produsul se precipită. Se adaugă din nou puțin MTBE (2-3 ml) și amestecul este lăsat să stea timp de încă 1 oră la 0°C. Solidul obținut este filtrat pe o pâlnie Buchner și uscat sub vid pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,65 (t, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 4 H), 3,10 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,19 (dd, *J* = 17,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,25 - 3,55 (m, 5 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 3,82 - 4,15 (m, 4 H), 4,45 (AB q, *J* = 15,9 Hz, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 4 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ ppm: 30,21, 45,67, 50,22, 51,99, 52,90, 53,58, 53,71, 59,25, 62,58, 65,30, 67,07, 127,76, 128,40, 129,08, 129,36, 130,16, 131,95

MS (ESI): [M+H]⁺ 288,2

Prepararea 1'': N-[4-{terț-butil(dimetil)silil}oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amină**Etapa A: 4-{terț-butil(dimetil)silil}oxianilină**

Compusul din titlu este obținut pornind de la 4-aminofenol în THF în prezența imidazolului și clorurii terț-butil(dimetil)silil în conformitate cu protocolul descris în literatură (*S. Knaggs et al, Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; **2005**).

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromatici); 4,60 (m, 2H, NH₂-Ph); 0,90 (s, 9H, Si (CH₃)₂CH(CH₃)₂); 0,10 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

IR: ν: -NH₂⁺: 3300-3400 cm⁻¹

Etapă B: N-[4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amină

La o soluție de 30,8 g (0,137 mol) de compus din Etapa A în 525 ml de toluen anhidru se adaugă succesiv 29,8 g de *tert*-butilat de sodiu (0,310 mol), 4,55 g de Pd₂(dba)₃ (denumit, de asemenea, tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu (0)) (4,96 mmol), 4,81 g de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-izopropil-1,1'-bifenil (9,91 mmol) și 12,8 ml de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (0,124 mol). Amestecul este degazat sub argon timp de 30 minute și apoi este încălzit la reflux timp de 3 ore. Se lasă să se răcească. Amestecul de reacție este concentrat la sec și apoi este prelevat în diclormetan, se filtrează pe celită și apoi se concentrează la sec din nou. Ulterior reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și acetat de etil în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (s larg, 1H, NH₂-Ph); 6,64 (m, 4H, H aromatici); 3,77 (s, 3H, CH₃-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH₃)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₃)₂CH(CH₃)₂)

IR: ν -NH⁺: 3275 cm⁻¹; ν Ar și C=N: 1577 și 1502 cm⁻¹; ν -Si-C-: 1236 cm⁻¹; ν -Si-O-: 898 cm⁻¹; ν -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹

Prepararea 2'': 4-*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}-N-fenilanilină

La o soluție de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmol) în 200 ml de acetonitril se adaugă, la temperatura ambiantă, 6,7 g de imidazol (97,05 mmol) și 11,7 g de clorură de *tert*-butil(dimetil)silil (77,64 mmol). Amestecul se agită la 70°C timp de 4 de ore. Apoi amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu eter. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se evaporă la sec. Produsul brut astfel obținut este apoi purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind eter de petrol și diclormetan în calitate de eluanți. Produsul din titlu este obținut sub formă de pudră.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H anilină); 6,98 (d, 2H fenoxi); 6,94 (d, 2H anilină); 6,76 (d, 2H fenoxi); 6,72 (t, 1H anilină); 0,95 (s, 9H *tert*-butil); 0,15 (s, 6H dimetil)

IR: ν: >NH: 3403 cm⁻¹; ν:>Ar: 1597 cm⁻¹

Prepararea 3': 5-[(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil]amino]-1*H*-indol-1-carboxilat de *tert*-butil

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu *tert*-butil 5-brom-1 *H*-indol-1-carboxilat.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,85 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (m, 3H); 6,75 (d, 2H); 6,58 (d, 1H); 1,65 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 0,2 (s, 6H)

Prepararea 4'': N-(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1*H*-indol.

Prepararea 5'': N-(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol.

Prepararea 6'': N-(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazolul utilizat în Etapa B cu 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenzen.

Prepararea 7'': N-(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoroanilină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazolul utilizat în Etapa B cu 1-bromo-3-fluorobenzen.

Prepararea 8'': 4-benziloxi-N-fenil-anilină

La o soluție de 4-hidroxi-N-fenil-anilină (30 g; 162 mmol) în acetonitril (400 ml) se adaugă 58 g de Cs₂CO₃ (178 mmol) și se agită timp de 15 minute la temperatura ambiantă. Apoi se adaugă prin picurare bromură de benzil (22,5 ml; 178 mmol) și ulterior amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de 4 ore. După filtrare și clătire cu acetonitril, filtratul este concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul eterului de petrol și acetatului de etil în calitate de eluanți. Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de un solid incolor.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,80 (m, 1H, NH); 7,45 (m, 2H, aril); 7,40 (m, 2H, aril); 7,30 (m, 1H, aril); 7,15 (s, 2H, aril); 7,05 (d, 2H, aril); 6,9-7,0 (m, 4H, aril); 6,70 (t, 1H, aril); 5,05 (s, 2H, benzil).

IR: ν: >NH: 3408 cm⁻¹

Prepararea 9'': N-(4-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 4-bromopiridină.

IR: ν -NH-: 3200 și 2500 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 902 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 820 cm^{-1}

Prepararea 10'': *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-4-fluoroanilină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 1-bromo-4-fluorobenzen.

5 **Prepararea 11'':** *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină (obținută în conformitate cu un protocol din literatură: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

10 **IR:** ν -NH-: 3278 cm^{-1} ; ν : fracțiuni aromatice -C=C-: 1605 cm^{-1}

Prepararea 12'': *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metoxipirimidin-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-2-metoxipirimidină.

15 **Prepararea 13'':** *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3*b*]piridină.

20 **Prepararea 14'':** *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1*H*-benzimidazol.

25 **Prepararea 15'':** *N*⁴-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-*N*²,*N*²-dimetilpiridină-2,4-diamină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 4-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-amină.

Prepararea 16'': *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-amină

30 Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 6-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidină.

IR: ν -NH-: 3272 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1634 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1616 cm^{-1}

Prepararea 17'': *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amină

35 Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridină (obținută în conformitate cu un protocol din literatură: WO 2006/052568 pornind de la 2-metil-pirazol-3-amină și 2-bromopropanedial).

Prepararea 18'': 4-((4-[[*terț*-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-carbonitril

40 **Etapa A:** 4-bromo-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-carbonitril
Se adaugă, prin picurare, o soluție de brom (6,58 ml, 0,13 mol) în acid acetic (60 ml) cu ajutorul unei pâlnii picurătoare, la o soluție de 1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-carbonitril (15,0 g, 0,12 mol) în acid acetic (300 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 24 de ore. Apoi amestecul de reacție se toarnă într-un pahar de laborator care conține 300 ml de apă. Solidul format este filtrat și clătit cu apă. Apoi acesta se dizolvă în diclormetan (300 ml) și faza organică se spală cu saramură, se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (CDCl_3) δ ppm: 2,25 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

50 **Etapa B:** 4-((4-[[*terț*-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-carbonitril

O soluție de compus din etapa precedentă (1,5 g, 7,53 mmol), 4-[[*terț*-butildimetilsilil]oxi]anilină (2,02 g, 9,04 mmol), *terț*-butilat de sodiu (1,45 g, 15,06 mmol) și 2-di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,13 g, 0,30 mmol) în toluen (20 ml) este purtat cu azot. Se adaugă tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (0,28 g, 0,30 mmol), iar apoi amestecul de reacție este încălzit la 90°C până la sfârșitul reacției (monitorizată prin TLC). Încălzirea este oprită și se lasă ca amestecul să revină la temperatura ambiantă. Se adaugă apă (75 ml) și amestecul este extras cu acetat de etil (3 x 75 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură și apoi sunt concentrate. Produsul brut este absorbit pe gel de silice și purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți. Produsul astfel obținut este dizolvat în heptan în stare caldă și se lasă să se precipite, prin agitare, la temperatura ambiantă, și apoi la

0°C. Solidul este filtrat și procesul se repetă pe filtrat pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,68 (br, s, 1 H), 6,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H)

5 **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27

MS (ESI+): [M+H]⁺ măsurat: 342,3

Prepararea 19'': 4-[(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril

10 **Etapa A: 1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril**

Se adaugă *N,N*-dimetilformamidă (3 ml) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,49 g, 4,3 mmol) la o soluție de pirol-2-carbonitril (4 g, 43,4 mmol) în dimetil carbonat (56 ml). Soluția se agită la 90°C timp de 15 ore, și apoi se încălzește la 110°C timp de 8 ore. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, apoi se adaugă acetat de etil (80 ml). Fazele sunt separate și faza organică este spălată cu apă (2 x 80 ml) și soluție apoasă 1*N* de HCl (1 x 80 ml). Fazele apoase combinate sunt extrase din nou cu acetat de etil (1 x 80 ml). Fazele organice combinate se spală cu saramură (1 x 80 ml), se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a obține produsul preconizat sub forma unui lichid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (m, 2 H), 6,12 - 6,18 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H)

20 **Etapa B: 4-bromo-1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril**

Se adaugă *N*-bromosuccinimidă (6,2 g, 34,9 mmol) la o soluție de 1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril (3,7 g, 34,9 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (150 ml). Soluția se agită timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Se adaugă o altă cantitate de *N*-bromosuccinimidă (2,0 g, 11 mmol) și amestecul se agită timp de 3 ore. Apoi se adaugă silice (7 g) și suspensia este evaporată la sec. Materialul pre-absorbit pe silice este plasat pe o coloană de gel de silice și produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,77 (s, 3 H), 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H)

30 **Etapa C: 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil)amino)-1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril**

Azotul se barbotează într-o soluție de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril (2,82 g, 15,2 mmol) și 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (4,08 g, 18,3 mmol) în toluen (55 ml) timp de 5 minute. Apoi la amestecul de reacție se adaugă terț-butilat de sodiu (2,92 g, 30,4 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (556 mg, 0,6 mmol) și 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (255 mg, 0,6 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră la 80°C sub azot. Apoi suspensia se răcește până la temperatura ambiantă și se filtrează pe celită. Ulterior turta de celită se clătește cu acetat de etil. Filtratul se spală cu apă și apoi cu saramură. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul este purificat de două ori prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți, iar apoi prin triturare în heptan pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,73 (s, 3 H), 6,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 - 6,66 (m, 1 H), 6,70 (s, 4 H); **RMN**

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,48, 18,17, 25,72, 35,46, 103,01, 113,56, 113,69, 115,92, 119,55, 120,67, 129,04, 139,94, 148,85

45 **MS (ESI+):** [M+H]⁺ 328,25

Prepararea 20'': *N*-[4-[(terț-butil(dimetil)silil]oxi-3-fluoro-fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-amină

Procedura este în conformitate cu protocolul din Prepararea 1'', înlocuind 4-aminofenol utilizat în Etapa A cu 2-fluoro-4-aminofenol.

50 **RMN ¹H** (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 7,59 (bs, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,52 (dd, 1 H), 6,42 (ddd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,1 (d, 6 H)

Prepararea 21'': 2-({4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)piridină-4-carbonitril

O soluție compusă din 2-bromo-4-piridincarbonitril (5,00 g, 36,1 mmol), 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (8,06 g, 36,1 mmol), terț-butilat de sodiu (4,50 g, 46,9 mmol) și 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,458 g, 1,08 mmol) în toluen (50 ml) este purjată cu azot. Apoi la amestecul de reacție se adaugă tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (0,99 g, 1,08 mmol), și ulterior amestecul se încălzește la 50°C timp de 1,5 ore. Apoi amestecul este lăsat să se răcească până la temperatura ambiantă. Se adaugă apă și amestecul de reacție este extras cu acetat de etil (3 x 20 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură, și apoi sunt concentrate

sub presiune redusă. Produsul brut este absorbit pe gel de silice și purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți. Produsul obținut este dizolvat în stare caldă în heptan și se precipită, prin agitare, la temperatura ambiantă, și apoi la 0°C. După filtrare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

5 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 6,61 (br, s, 1 H), 6,81 - 6,84 (m, 2 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 8,26 (dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,29, 18,31, 25,78, 109,11, 114,73, 117,23, 121,17, 121,74, 124,93, 132,12, 149,79, 153,45, 158,00

MS (ESI+): [M+H]⁺ 326,19

10 **Prepararea 22':** *N*-(4-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxifenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-amină

4-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxianilină (0,92 g, 3,48 mmol) și 4-iod-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol (0,78 g, 3,48 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran anhidru (20 ml) se agită timp de o oră la temperatura ambiantă în prezența *tert*-butilatului de sodiu (1,7 ml, soluție 2M în THF) și cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (84 mg, 0,122 mmol). Amestecul de reacție se filtrează pe celită și apoi se evaporă la sec. Reziduul se cristalizează dintr-un amestec de heptan/acetat de etil, se filtrează și se spală cu heptan și apoi se purifică prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclormetanului și metanolului în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

20 **RMN ¹H** (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,62 (d, 1H, pirazol-H5), 7,29 (d, 1H, pirazol-H3), 7,26 (s, 1H, NH), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 6,64 (d, 2H, Ar-H), 4,93 (m, 1H, THF-3'H), 3,95 (m, 1H, THF-5'H), 3,94 (m, 1H, THF-2'H), 3,87 (m, 1H, THF-2'H), 3,80 (m, 1H, THF-5'H), 2,33 (m, 1H, THF-4'H), 2,27 (m, 1H, THF-4'H), 0,93 (s, 9H, 'Bu), 0,12 (s, 6H, Me)

IR: ν C-H: 2857 cm⁻¹; ν aromatic: 1505 cm⁻¹; ν Si-C: 1249 cm⁻¹

25 **Prepararea 23':** 6-({4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)piridină-2-carbonitril

Se adaugă 4-aminofenol (3,3 g, 30,2 mmol) la o soluție de 6-clorpiridină-2-carbonitril (3,5 g, 25,3 mmol) în 1-metil-2-pirolidinonă (70 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 140-150°C timp de 16 ore într-un balon închis etanș. Apoi amestecul este răcit până la temperatura ambiantă. Se adaugă ulterior imidazol (3,4 g, 49,9 mmol) și clorură de *tert*-butil(dimetil)silil (7,6 g, 50,4 mmol) și amestecul se agită timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul se diluează cu apă (140 ml) și produsul este extras cu AcOEt (4 x 50 ml). Fazele organice sunt combinate și spălate cu apă (3 x 50 ml), și apoi cu saramură (1 x 50 ml). Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține produsul din titlu.

35 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,20 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,74 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 3 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,38, 18,21, 25,73, 92,58, 113,50, 116,53, 120,30, 123,20, 131,97, 141,67, 152,42, 152,45, 156,51

40 **MS (ESI):** [M+H]⁺ 326,24

Prepararea 24': 4-({4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)pirimidină-2-carbonitril

Etapa A: *N*-(4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]fenil)-2-clorpirimidin-4-amină

Se adaugă 4-aminofenol (8,8 g, 80,6 mmol) și trietilamină (18,6 ml, 133,4 mmol) la o soluție de 2,4-diclorpirimidină (10,0 g, 67,1 mmol) în etanol (150 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 150°C timp de 14 ore într-un balon închis etanș. Amestecul este apoi răcit până la temperatura ambiantă și solventul este evaporat sub vid. Se adaugă diclormetan (200 ml) la reziduu, și apoi se adaugă imidazol (9,1 g, 133,7 mmol) și clorură de *tert*-butil(dimetil)silil (12,1 g, 80,3 mmol). Amestecul se agită timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție este diluat cu apă (200 ml). Fazele sunt separate și faza organică este spălată cu saramură (1 x 100 ml). Apoi aceasta se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține un solid. Acesta din urmă este triturat în heptan, filtrat și clătit cu heptan pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

55 **RMN ¹H** (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,81 (br, s, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 8,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H)

Etapa B: 4-({4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)pirimidină-2-carbonitril

N,N-dimetilformamidă anhidră (10 ml) este plasată sub azot într-un balon și apoi se adaugă compusul din Etapa A (670 mg, 2,0 mmol). Se adaugă ulterior cianură de zinc (468 mg, 4,0 mmol) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (404 mg, 0,3 mmol). Azotul se barbotează în soluție timp de 5

minute și apoi amestecul de reacție se agită la 120°C timp de 2 ore sub atmosferă de azot. Reacția, monitorizată prin LC-MS, a luat sfârșit. Amestecul este răcit până la temperatura ambiantă, și apoi la acesta se adaugă apă (15 ml). Produsul este extras cu AcOEt (3 x 25 ml). Fazele organice sunt combinate și spălate cu apă (4 x 25 ml), și apoi cu saramură (1 x 25 ml). Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul acetatului de etil și heptanului în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,03 (br, s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,51, 18,10, 25,55, 106,32, 115,92, 121,00, 125,22, 129,73, 144,55, 154,16, 156,07, 161,56

Prepararea 25': *N*-[4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]fenil]-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol-4-amină

Etapa A: 4-bromo-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol

Se adaugă 4-bromo-1*H*-pirazol (9,05 g, 61,6 mmol), în porții, la o suspensie de NaH (60% în ulei) (2,83 g, 70,8 mmol) în tetrahidrofuran (90 ml) răcită într-o baie de gheață. După ce baia de gheață a fost înlăturată, soluția se agită la temperatura ambiantă timp de 0,5 ore. Aceasta este din nou răcită într-o baie de gheață și iodmetan-*d*₃ (5,0 ml, 80,3 mmol). Soluția se agită la temperatura ambiantă timp de 19 de ore. Ulterior suspensia este concentrată. Reziduul de evaporare este triturat cu MTBE (90 ml) și se filtrează. Filtratul este concentrat sub vid pentru a se obține compusul preconizat sub forma unui ulei.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

Etapa B: *N*-[4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]fenil]-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol-4-amină

Se adaugă 4-bromo-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol (9,6 g, 58,5 mmol), 4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]anilină (14,4 g, 64,6 mmol) și toluen (150 ml) într-un balon cu trei gaturi de 500 ml. Soluția este degazată cu azot timp de 15 minute, și apoi se adaugă succesiv *terț*-butilat de sodiu (11,4 g, 0,12 mol), 2-di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,77 g, 1,81 mmol) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (1,64 g, 1,79 mmol). Suspensia este încălzită la 85°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție se răcește apoi până la temperatura ambiantă și se adaugă apă (270 ml). Amestecul se agită timp de 30 minute. Apoi se adaugă celită (30 g) și suspensia se filtrează pe un strat de celită. Fazele filtratului sunt separate și faza apoasă este extrasă cu acetat de etil (3 x 200 ml). Fazele organice combinate sunt uscate pe Na₂SO₄ și filtrate. Se adaugă silice (36 g) la filtrat și amestecul se evaporă la sec. Produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetat de etil și heptanul în calitate de eluanți. Produsul obținut este recristalizat din heptan (80 ml) pentru a obține compusul preconizat.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,61 - 6,73 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (sept., ¹*J*_{C-D} = 21,0 Hz), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43

MS (ESI): [M+H]⁺ 307,08

Prepararea 26': *N*-[4-[(*terț*-butil(dimetil)silil)oxi]fenil]-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amină

Etapa A: 4-bromo-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol

Se dizolvă 4-bromo-1*H*-pirazol (1,53 g, 10,7 mmol) în dimetilformamidă anhidră (15 ml). La aceasta se adaugă succesiv 3-bromo-oxetan (2,0 g, 14,6 mmol) și carbonat de cesiu (4,7 g, 14 mmol). Amestecul de reacție este încălzit la 130°C timp de 8 ore într-un balon închis etanș. La sfârșitul reacției, solventul este evaporat sub vid și reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan conținând dietilamină și metanol în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat.

Etapa B: *N*-[4-[(*terț*-butil(dimetil)silil)oxi]fenil]-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amină

4-[(*terț*-butil(dimetil)silil)oxi]anilină (1,5 g, 7,2 mmol) și 4-bromo-1-(oxetan-3-il)pirazol (1,6 g, 7,2 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran anhidru (25 ml) se agită timp de 3 ore la temperatura ambiantă în prezența *terț*-butilatului de sodiu (3,7 ml, soluție 2M în THF) și cloro(2-di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (101 mg, 0,145 mmol). Amestecul de reacție se filtrează pe celită și apoi se evaporă la sec. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul conținând dietilamină și acetat de etil în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

RMN ¹H (500 MHz, dmsd-*d*₆, 300 K) δ ppm: 7,76 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,40 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,34 (br s, 1H, NH), 6,70 (d, 2H, Ar-H), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 5,49 (m, 1H, oxetan), 4,89 (d, 4H, oxetan), 0,93 (s, 9H, 'Bu), 0,13 (s, 6H, Me)

IR: ν : C-H: 2955 cm^{-1} ; ν aromatic: 1505 cm^{-1} ; Si-C: 1237 cm^{-1}

Prepararea 27': Amestec de *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină și *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină

Etapă A: Amestec de 4-bromo-1,5-dimetil-1*H*-pirazol și 4-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirazol

5 La o suspensie de NaH 60% în ulei (0,3 g; 7,45 mmol) în tetrahidrofuran (150 ml) se adaugă, la 10°C, 4-bromo-3-metil-1*H*-pirazol dizolvat în 15 ml de tetrahidrofuran, prin picurare, timp de 15 minute. După agitare timp de 40 de minute la temperatura ambiantă, se adaugă iodmetan (0,45 ml; 7,45 mmol), prin picurare, și apoi amestecul de reacție se agită timp de o noapte. După adăugarea apei, amestecul de reacție este evaporat și prelevat în diclormetan. Faza organică este separată și uscată pe MgSO_4 , filtrată și concentrată la sec. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice pentru a se obține un amestec din compuși din titlu (4-bromo-1,3-dimetil-pirazol și 4-bromo-1,5-dimetil-pirazol respectiv într-un raport de 4: 6).

4-bromo-1,5-dimetil-1*H*-pirazol:

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,41 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)

15 **4-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirazol:**

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,81 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H)

Etapă B: Amestec de *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină și *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină

20 Procedura este în conformitate cu Etapa B din Prepararea 1", înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol cu amestecul de izomeri din Etapa A. Se obține un amestec de izomeri în raport de 4:6 (respectiv *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină și *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amină).

Prepararea 28': *N*-[4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil]-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-amină

Etapă A: 4-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol

25 o4-bromo-1*H*-pirazol (1,76 g, 12 mmol) se dizolvă în dimetilformamidă anhidră (15 ml). La aceasta se adaugă succesiv bromură de ciclopropil (2,9 ml, 36 mmol) și carbonat de cesiu (7,8 g, 24 mmol). Amestecul de reacție este încălzit la 160°C timp de 15 ore într-un balon închis etanș. La sfârșitul reacției, solventul este evaporat sub vid și reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind heptanul și diclormetanul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat.

Etapă B: *N*-(4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-amină

35 4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}anilină (1,64 g, 7,3 mmol) și 4-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol (1,4 g, 7,3 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran anhidru (30 ml) se agită timp de 3 ore la temperatura ambiantă în prezența *terț*-butilatului de sodiu (3,7 ml, soluție 2M în THF) și cloro(2-di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (101 mg, 0,146 mmol). Amestecul de reacție se filtrează pe celită și apoi se evaporă la sec. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind heptanul și acetatul de etil în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

40 RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,61 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,23 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,22 (br s, 1H, NH), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 6,63 (d, 2H, Ar-H), 3,64 (m, 1H, ciclopropil-H), 1,00 – 0,91 (m, 4H, ciclopropil), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me)

IR: ν : C-H: 2930 cm^{-1} ; ν aromatic: 1504 cm^{-1} ; Si-C: 1237 cm^{-1}

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OSi}$

45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat: 330,2003

$[\text{M}+\text{H}]^+$ măsurat: 330,1989

Prepararea 29': 1,5-dimetil-4-(fenilamino)-1*H*-pirol-2-carbonitril

Procedura este în conformitate cu protocolul din Prepararea 1", înlocuind 4-{{*terț*-butil(dimetil)silil}oxi}anilină utilizată în Etapa B cu anilină.

50 RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,19 (s, 1 H), 7,05 (t, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,6 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H)

Prepararea 30': 1-metil-*N*-fenil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-6-amină

55 Procedura este în conformitate cu protocolul Etapei B din Prepararea 1" folosind anilină și 5-bromo-1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină (obținută în conformitate cu un protocol din literatură: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 8,1 (d, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 6,7 (t, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H)

Prepararea 31': *N*-(4-[(*terț*-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)-1-trideuteriometil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1", înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizat în etapa B cu 5-bromo-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirolo [2,3-*b*]piridină (obținută în conformitate cu un protocol din literatură *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003, înlocuind iodura de metil cu iodura de metil trideuterată).

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 8,05 (d, 1 H), 7,6 (m+d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 6,85/6,7 (2d, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

Prepararea 32': 4-({4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-1*H*-pirol-2-carbonitril**Etapa A:** 1-trideuteriometil-1*H*-pirol-2-carbonitril

NaH (60% în ulei) (2,61 g, 65,2 mmol) este suspendat în tetrahidrofuran (110 ml) la 0°C. Se adaugă 1*H*-pirol-2-carbonitril (5 g, 54,3 mmol), prin picurare, timp de 10 minute. Amestecul de reacție se încălzește apoi până la temperatura ambiantă timp de 30 minute. Acesta este din nou răcit până la 0°C, și apoi se adaugă iodmetan-*d*₃ (10,23 g, 70,6 mmol). Amestecul de reacție este apoi evaporat sub presiune redusă, și ulterior se adaugă acetat de etil (200 ml) și apă (200 ml). Fazele sunt separate, iar faza apoasă este extrasă cu acetat de etil (2 x 200 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură (1 x 80 ml), uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți. Frațiunile sunt combinate și evaporate sub vid pentru a obține compusul preconizat.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,13 (dd, *J* = 2,7, 3,9 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 1,5, 4,1 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 1,7, 2,6 Hz, 1 H)

Etapa B: 4-bromo-1-trideuteriometil-1*H*-pirol-2-carbonitril

Se adaugă *N*-bromosuccinimidă (6,68 g, 37,5 mmol) la o soluție de compus din etapa precedentă (4,09 g, 37,5 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (188 ml). Soluția se agită timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H)

Etapa C: 4-({4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-1*H*-pirol-2-carbonitril

Se barbotează azot într-o soluție formată din compusul obținut în etapa precedentă (5,85 g, 31,1 mmol), 4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]anilină (8 g, 35,8 mmol), *terț*-butilat de sodiu (3,88 g, 40,4 mmol) și 2 di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (662 mg, 1,56 mmol) în toluen (260 ml) timp de 5 minute. Apoi se adaugă tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (1,43 g, 1,56 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră la 70°C sub azot. Apoi suspensia se răcește până la temperatura ambiantă, se diluează cu acetat de etil și se filtrează pe celită. Ulterior turta de celită se clătește cu acetat de etil. Filtratul se spală cu apă (de 3 ori) și apoi cu saramură (o singură dată). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul este purificat de două ori prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți, iar apoi prin cromatografia cu fază inversă cu utilizarea metanolului și apei în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub forma de pudră.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,17 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 4,96 (br, s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,70 (br. s, 4 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,38, 18,26, 25,83, 34,83, 102,96, 113,69, 113,71, 115,95, 119,58, 120,75, 129,14, 140,10, 148,84

MS (ESI): [M+H]⁺ 331,09

Prepararea 33': 4-({4-[(*terț*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril**Etapa A:** 5-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril

Compusul este preparat în conformitate cu protocolul descris în *Heterocycles* 2011, 82, 1503.

Etapa B: 1-trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril

O soluție de 5-metil-1*H*-pirol-2-carbonitril (0,30 g, 2,82 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (5 ml) este răcită până la 0°C. Se adaugă, în porții, NaH (60% în ulei) (0,118 g, 2,96 mmol) și amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 30 minute. Se adaugă iodmetan-*d*₃ (4,15 ml, 67,2 mmol) într-o singură porție, și amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă până la sfârșitul reacției. Acesta este apoi diluat cu apă (30 ml) și acetat de etil (15 ml). Fazele sunt separate, iar faza apoasă este extrasă a doua oară cu acetat de etil (15 ml). Fazele organice

combinat sunt spălate cu apă (1 x 50 ml), și apoi cu saramură, și se usucă pe Na₂SO₄. După filtrare și concentrare sub presiune redusă, reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,25 (s, 3 H), 5,91 (dd, *J* = 3,9, 0,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H)

Etapă C: 4-bromo-1-trideuteriometil-5-metil-1H-pirol-2-carbonitril

- Se adaugă prin picurare o soluție de brom (0,133 ml, 2,60 mmol) în acid acetic (1,5 ml) la o soluție de compus obținut în etapa precedentă (0,305 g, 2,48 mmol) în acid acetic (5,5 ml), răcită în prealabil până la 0°C. Amestecul de reacție se agită și se încălzește treptat până la temperatura ambiantă timp de 20 de ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă (50 ml) și amestecul este extras cu diclormetan (2 x 50 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,24 (s, 3 H), 6,73 (s, 1 H)

- 15 ***Etapă D: 4-([4-(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil)amino)-1-trideuteriometil-5-metil-1H-pirol-2-carbonitril***

- O soluție formată din compusul obținut în etapa precedentă (7,00 g, 34,6 mmol), 4-([terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (8,90 g, 39,8 mmol), terț-butilat de sodiu (4,33 g, 45,0 mmol) și 2 di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,441 g, 1,04 mmol) în toluen (70 ml) este purjată cu azot. Se adaugă tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (0,951 g, 1,04 mmol), iar apoi amestecul de reacție este încălzit la 65°C până la sfârșitul reacției (monitorizată prin TLC). Încălzirea este oprită și amestecul este răcit până la temperatura ambiantă. Se adaugă apă (200 ml) și amestecul este extras cu acetat de etil (de 3 ori). Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură și apoi concentrate. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți. Produsul obținut este dizolvat în heptan în stare caldă; acesta este lăsat să se precipite la temperatura ambiantă și apoi la 0°C pentru a se obține produsul preconizat sub formă de cristale.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,96 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 4,66 (br, s, 1 H), 6,46 - 6,51 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,64 - 6,69 (m, 2 H)

- 30 **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 9,64, 18,26, 25,84, 31,62 - 32,87 (m), 101,14, 114,35, 114,66, 116,33, 120,68, 124,51, 131,17, 141,53, 148,18

MS (ESI): [M+H]⁺ 345,13

Prepararea 34': 5-([4-(terț-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitril

- 35 ***Etapă A: 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitril***

- La o suspensie de 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carbonitril (2 g; 13,1 mmol) într-un amestec de apă (14 ml) și etanol (120 ml) se adaugă HCl de 37% (170 μl) și pilături de fier (5,1 g; 91 mmol). Amestecul de reacție este încălzit timp de 5 ore la 50°C. După răcire până la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este filtrat. Filtratul este concentrat la sec și apoi purificat pe gel de silice folosind diclormetanul și acetatul de etil în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 5,8 (s, 1 H), 5,7 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H)

Etapă B: 5-([4-(terț-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitril

- Procedura este în conformitate cu protocolul Etapei B din Prepararea 1", înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol cu (4-bromofenoxi)-(terț-butil)dimetil-silan și 4-([terț-butil(dimetil)silil)oxi]anilină cu compusul din Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 6,9 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

- 50 ***Prepararea 35': 4-([4-(terț-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)amino)-5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]1H-pirol-2-carbonitril***

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 33, înlocuind iodmetan-d₃ în Etapa B cu clorhidrat de 2-(cloroetil)morfolină.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6 (d, 2 H), 6,5 (d, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,6 (t, 2 H), 2,4 (t, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

- 55 ***Prepararea 36': N-(4-([terț-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)-2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-amină***

Etapă A: 4-[2-(5-bromopirimidin-2-il)oxietil]morfolină

NaH (1,0 g, 25,0 mmol, 60% în ulei) suspendat în tetrahidrofuran anhidru este răcit la 0°C într-o baie de gheață sub atmosferă de argon, și apoi se adaugă prin picurare 2-morfolinoetanol (2,7 g,

20,7 mmol). Baia de gheață este îndaluturată, iar suspensia se agită timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Apoi se adaugă 5-bromo-2-clor-pirimidină (4,0 g, 20,7 mmol) la temperatura ambiantă și amestecul de reacție se agită timp de 16 ore la temperatura ambiantă. La amestecul de reacție se adaugă soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (10 ml) și apă (10 ml); pH-ul este ajustat la 9 prin adăugarea soluției apoase saturate de NaHCO₃. Soluția rezultată se extrage de 3 ori cu acetat de etil, faza organică se spală apoi cu saramură, se usucă pe MgSO₄, și apoi se evaporă la sec. Compusul preconizat se precipită prin adăugarea eterului de petrol.

RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 8,75 (s, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1562 ν >C=C< and C=N, 787 ν -C-H Ar

Etapă B: *N*-(4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-amină

Procedura este în conformitate cu protocolul Etapei B din Prepararea 1", înlocuind 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol cu compusul din Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 8,3 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 6,9/6,75 (2d, 4 H), 4,35 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 3300 ν -NH, 1506 ν -NH, 837 ν -Si-Me, 837 și 778 ν -CH Ar

Prepararea 37': 4-({4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirol-2-carbonitril

Etapă A: 4-metil-*N*-(prop-2-en-1-il)benzen-1-sulfonamidă

Se adaugă alilamină (10,6 ml, 0,14 mol) timp de 4 minute la o soluție de clorură de tosil (25,1 g, 0,13 mol) în diclormetan (250 ml) răcită într-o baie de gheață. Se adaugă trietilamină (24 ml, 0,18 mol) și apoi soluția se agită la temperatura ambiantă timp de 1,25 ore. Se adaugă soluție apoasă 3N de HCl (60 ml) și fazele sunt apoi separate. Faza organică se spală cu o altă cantitate de soluție apoasă 3N de HCl (60 ml) și apoi cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de 5% (60 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,43 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,50 (ls, 1 H), 5,05 - 5,22 (m, 2 H), 5,66 - 5,79 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H)

Etapă B: 4-metil-*N*-(2-metilprop-2-en-1-il)-*N*-(prop-2-en-1-il)benzenă-1-sulfonamidă

Se adaugă 3-clor-2-metilpropen (20 ml, 0,20 mol) timp de 5 minute la o suspensie de 4-metil-*N*-(prop-2-en-1-il)benzenă-1-sulfonamidă (27,9 g, 0,13 mol) și carbonat de potasiu (28,1 g, 0,20 mol) în *N,N*-dimetilformamidă (200 ml) răcită într-o baie de gheață. După 20 de minute, suspensia se agită la temperatura ambiantă timp de 18 de ore. Suspensia este concentrată la sec. Reziduul este prelevat în acetat de etil (250 ml) și apă (110 ml). Faza apoasă este extrasă cu acetat de etil (2 x 50 ml). Fazele organice combinate sunt spălate succesiv cu soluție apoasă 3N de HCl (50 ml), apă (3 x 50 ml), soluție apoasă de bicarbonat de potasiu 5% (50 ml), și la sfârșit cu saramură (50 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,69 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,70 (s, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2 H), 4,87 (d, *J* = 25,1 Hz, 1 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,09 - 5,12 (m, 1 H), 5,45 - 5,59 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H)

Etapă C: 3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1*H*-pirol

O soluție de compus obținut în Etapa B (15,2 g, 57,3 mmol) în toluen (550 ml) se încălzește la 80°C în prezența (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(trichlorohexilfosfină)ruteniu (catalizator Grubbs', a 2-a generație) (150 mg, 0,18 mmol) timp de 1 oră. Apoi se adaugă 2,3-diclor-5,6-diciano-*p*-benzochinonă (16,1 g, 70,9 mmol) într-o singură porție, și soluția este încălzită la 80°C timp de 24 ore. Soluția se filtrează pe celită, iar filtratul se concentrează sub vid. Produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice, folosind acetatul etilic și heptanul în calitate de eluanți pentru a obține compusul preconizat sub formă de solid

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 6,09 - 6,13 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H)

Etapă D: 3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1*H*-pirol-2-carbonitril

Se adaugă clorură de aluminiu (19,4 g, 0,15 mol) o singură dată la o soluție de 3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1*H*-pirol (13,0 g, 55,3 mmol) în 1,2-diclorețan (230 ml) la temperatura ambiantă. După agitare timp de 20 minute, se adaugă bromură de cianogen (11,11 g, 0,10 mol) în porții timp de 20 de minute. După 4,5 ore, se adaugă o cantitate suplimentară de bromură de cianogen (1,94 g, 18,3 mmol). După agitare timp de 17 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se toarnă lent într-un amestec de diclormetan (300 ml) și apă (600 ml) răcit la 0°C. Amestecul rezultat se agită timp de 1 oră. Fazele sunt separate ulterior, iar faza apoasă este extrasă

cu diclormetan (3 x 200 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu apă (2 x 150 ml) și saramură (150 ml). Faza organică se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

5 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,18 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 3 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H)

Etapa E: 4-bromo-3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1H-pirol-2-carbonitril

10 Se adaugă *N*-bromosuccinimidă (12,0 g, 67,4 mmol) o singură dată la o suspensie de 3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1H-pirol-2-carbonitril (14,45 g, 55,6 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (60 ml) la temperatura ambiantă. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 29 ore, apoi este răcit într-o baie de gheață. Apoi se adaugă soluție apoasă saturată de bisulfid de sodiu (90 ml), apă (90 ml) și acetat de etil (250 ml). Fazele sunt separate, iar apoi faza apoasă este extrasă cu acetat de etil (2 x 70 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de bicarbonat de potasiu de 5% (90 ml), apă (3 x 90 ml), și apoi cu saramură (3 x 90 ml). Faza organică se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul în stare brută este purificat prin

15 cromatografie pe gel de silice folosind toluen și heptan în calitate de eluanți pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,13 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

Etapa F: 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril

20 Se adaugă hidroxid de potasiu (3,65 g, 65,1 mmol) o singură dată la o suspensie de 4-bromo-3-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)-1H-pirol-2-carbonitril (4,66 g, 13,7 mmol) în metanol (95 ml) răcită cu ajutorul unei băi de gheață. După 15 de minute, suspensia se agită la temperatura ambiantă timp de 17 de ore. Metanolul se evaporă la sec. Reziduul de evaporare este prelevat în MTBE (25 ml) și spălat cu apă (25 ml). Faza apoasă este extrasă cu MTBE (2 x 25 ml). Fazele organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul obținut se dizolvă în tetrahidrofuran (50 ml) și soluția se răcește cu ajutorul unei băi de gheață. Se adaugă NaH (60 % în ulei) (1,02 g, 25,5 mmol). După 10 minute, se adaugă, de asemenea, iodmetan (2,4 ml, 38,6 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1,5 ore. Tetrahidrofuranul se evaporă la sec. Reziduul este prelevat în diclormetan și spălat cu apă. Faza apoasă este extrasă cu diclormetan. Fazele organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,16 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

Etapa G: 4-([4-([terț-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)-1,3-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril

35 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril (2,03 g, 10,2 mmol) și 4-([terț-butildimetilsilil]oxi)anilină (3,41 g, 15,3 mmol) se dizolvă în toluen (40 ml). Soluția este degazată cu azot timp de 10 minute. Apoi se adaugă terț-butilat de sodiu (1,18 g, 12,2 mmol), 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,17 g, 0,41 mmol) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (0,187 g, 0,2 mmol). Amestecul se încălzește la 100°C timp de 30 minute și apoi se răcește până la temperatura ambiantă. Se adaugă apă (50 ml) și celită (6 g). Suspensia se filtrează pe celită, iar filtratul se diluează cu MTBE. Fazele sunt separate, iar faza apoasă este extrasă cu MTBE (2 x 50 ml). Fazele organice combinate sunt uscate pe Na_2SO_4 și filtrate. Reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind acetatul de etil și heptanul în calitate de eluanți, apoi prin cromatografia cu fază inversă folosind metanolul și apa în calitate de eluanți. Produsul obținut este liofilizat pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

45 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,69 (br, s, 1 H), 6,55 - 6,57 (m, 2 H), 6,64 - 6,69 (m, 3 H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,37, 9,42, 18,27, 25,84, 35,50, 102,59, 113,77, 115,13, 120,72, 121,91, 126,77, 126,94, 140,98, 148,39

50 **Prepararea 38'**: 4-([4-([terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1-etil-5-metil-1H-pirol-2-carbonitril

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 33", înlocuind iodmetan- d_3 în Etapa B cu iodetan.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}-d_6$) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6/6,5 (2d, 4 H), 4 (quad, 2 H), 2,1 (s, 3 H), 1,3 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

55 **Prepararea 39'**: *N*-(4-([terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amină

Etapa A: 5-bromo-2-etoxi-pirimidină

5-bromo-2-clor-pirimidină (5,0 g, 25 mmol) se dizolvă în etanol (55 ml) și se adaugă, în porții, etilat de sodiu (1,81 g, 26,6 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Când reacția se încheie, solventul este evaporat, se adaugă apă (200 ml), și apoi

amestecul de reacție este extras cu diclormetan (2 x 100 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, apoi se evaporă la sec pentru a se obține 5-bromo-2-etoxi-pirimidină.

Etapa B: N-[4-(terț-butil(dimetil)silil)oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amină

4-[terț-butil(dimetil)silil]oxianilină (1,8 g, 8 mmol) și 5-bromo-2-etoxi-pirimidină (1,6 g, 8 mmol) dizolvată în tetrahidrofuran anhidru (30 ml) se agită timp de 1 oră la temperatura ambiantă în prezența terț-butilatului de sodiu (4 ml, soluție 2M în THF) și cloro(2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (111 mg, 0,16 mmol). Amestecul de reacție se filtrează pe celită și apoi se evaporă la sec. Reziduul este triturat în heptan pentru a obține compusul preconizat după filtrare.

RMN ¹H (500 MHz, dmsd-d₆, 300 K) δ ppm: 8,31 (s, 2H, pirimidină-H), 7,80 (s, 1H, NH), 6,73 (d, 2H, Ar-H), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 4,26 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,31 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,94 (s, 9H, ^tBu), 0,15 (s, 6H, Me)

IR: v: aromatic: 1504 cm⁻¹; Si-C: 1247 cm⁻¹; C-O-C: 1057 cm⁻¹

Prepararea 40'': 6-[(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]piridin-3-il carbonat de terț-butil

Etapa A: 6-bromopiridin-3-il carbonat de terț-butil

La o soluție de 5 g de 6-bromopiridin-3-ol (28,7 mmol) și 7,53 g de bicarbonat de di-terț-butil (34,5 mmol) în 50 ml de tetrahidrofuran se adaugă 0,18 g de 4-dimetilaminopiridină (1,4 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 6 ore și apoi se concentrează. Reziduul obținut este dizolvat într-un amestec de eter etilic și apă. După separarea fazelor, faza organică separată se usucă pe MgSO₄ și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care se folosește în următoarea etapă fără a fi purificat în alt mod.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 8,4 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 1,5 (s, 9 H)

Etapa B: 6-[(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]piridin-3-il carbonat de terț-butil

La o soluție de 2,79 g de compus obținut în Etapa A (10,2 mmol) în 15 ml de toluen și 15 ml de tetrahidrofuran se adaugă 1,18 g de terț-butilat de sodiu (12,2 mmol), și apoi amestecul se agită sub atmosferă de argon timp de 15 de minute. Se adaugă apoi 0,35 g de catalizator de paladiu (0,5 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi se filtrează. Filtratul este concentrat și prelevat într-un amestec de diclormetan și apă. Faza organică este separată și apoi spălată cu apă, uscată pe MgSO₄, filtrată și concentrată la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și acetat de etil în calitate de eluanți. Reziduul este apoi prelevat într-o cantitate minimă de eter izopropilic. Solidul obținut este filtrat, spălat cu eter și apoi uscat. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care se utilizează ulterior fără a fi purificat în alt mod.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 9 (s, 1 H), 8,35 (wd, 1 H), 8,3 (wd, 1 H), 8 (wd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,45 (wd, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,4 (wd, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 1,5 (s, 9 H)

Prepararea 41'': 3-[4-(terț-butil(dimetil)silil)oxianilino]benzonitril

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizat în Etapa B cu 3-bromobenzonitril.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 8,3 (s, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,2/7,1 (2 dd, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H)

Prepararea 42'': 4-[4-(terț-butil(dimetil)silil)oxianilino]tiofen-2-carbonitril

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1'', înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizat în Etapa B cu 4-bromotiofen-2-carbonitril.

RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 8,35 (s, 1 H), 7,59 (wd, 1 H), 7,08 (wd, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,16 (s, 6 H)

Aminele NHR₃R₄ în care R₃ și R₄, independent unul de celălalt, reprezintă o grupare aril sau heteroaril, sunt obținute în conformitate cu procedeele descrise în literatură (Surry D.S. *et al.*, *Chemical Science*, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. *et al.*, *Organic Letters*, 2005, 7, 3965-3968). Reacția de protecție a funcției hidroxi a 4-anilino-fenol descrisă în Prepararea 2'' poate fi aplicată diverselor amine secundare NHR₃R₄ (precum sunt definite mai sus), având una sau mai multe funcții hidroxi, atunci când acestea sunt disponibile pe piață. Alternativ, aminele secundare având, cel puțin, un substituent hidroxi pot fi sintetizate direct sub o formă protejată, și anume pornind de la reactivii a căror funcție hidroxi a fost protejată în prealabil. Printre grupările protectoare, terț-butil(dimetil)sililoxi și benziloxi sunt preferate în mod special.

Printre aminele NHR₃R₄ având un substituent hidroxi, care sunt utilizate pentru sintetizarea compuşilor din invenție, pot fi menționate: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metilnilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, {4-[(1-metil-1H-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-

2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidrospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 2-fluoro-4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3,4-difluorofenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino)fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxibenzonitril, 4-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]fenol și 4-(metilamino)fenol.

Funcția(ile) hidroxi ale aminelor secundare enumerate mai sus este (sunt) protejată(e) în prealabil de o grupare protectoare adecvată înainte de orice cuplare la un derivat de acid al compusului cu formula (VII) precum este definit în procedeul general precedent.

Prepararea I: [2-(3-iodo-4-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)etil]carbammat de *terț*-butil

Etapă A: Acidul 4-[2-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil]benzoic

Dicarbonatul de *terț*-butil (1,64 g; 7,5 mmol) este dizolvat în 1,4-dioxan (5 ml) și soluția se adaugă la o soluție bine agitată de acid 4-(2-aminoetil)benzoic (1,0 g, 5 mmol) în soluție apoasă 1M de hidroxid de sodiu (25 ml) și 1,4-dioxan (10 ml), iar amestecul se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 3 ore. 1,4-dioxan este înlăturat prin evaporare sub vid, și apoi acetatul de etil (200 ml) se adaugă la reziduu. pH-ul fazei apoase este ajustat până la 1,5 cu soluție apoasă 2M de HCl. Faza organică este separată și faza apoasă este apoi extrasă cu acetat de etil (100 ml). Extractele organice combinate se spală cu apă, se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă până la un volum de 10 ml. Se adaugă heptan la reziduu și apoi precipitatul solid se filtrează pentru a se obține compusul din titlu.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300K): 12,81 (br s, 1H, COOH), 7,85 (m, 2H, Ar-2' și 6'H), 7,31 (m, 2H, Ar-3' și 5'H), 6,91 și 6,51 (2x br s, 1H, NH), 3,16 (m, 2H, CH₂), 2,75 (t, 2H, CH₂), 1,35 și 1,31 (2 x br s, 9H, Bu^t); **¹³C NMR (125 MHz, dms_o-d₆, 300 K):** 167,8 (q), 156,0 (CH), 145,3 (q), 129,8 (2 x CH), 129,3 (2 x CH), 129,1 (q), 78,0 (q), 41,5 (CH₂), 35,9 (CH₂), 28,7 (CH₃)

Etapă B: Acidul 4-[2-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil]-2-iodo-benzoic

Compusul din etapa precedentă (0,88 g; 3,31 mmol), diacetatul de iodobenzen (1,07 g; 3,31 mmol), iodura de tetrabutilamoniu (1,22 g; 3,31 mmol), iodură (0,84 g; 3,31 mmol) și diacetoxipaladiu (0,04 g; 0,165 mmol) se dizolvă în 1,2-diclorețan (8 ml), și amestecul este apoi încălzit într-un reactor cu microunde la 80°C timp de 90 de minute. Amestecul răcit este partajat între soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ (30 ml) și solventul inițial. Faza organică este separată și reziduu apos este extras cu eter dietilic (2 x 15 ml). pH-ul soluției apoase rezultate este ajustat până la 2 cu soluție apoasă 2M de HCl și produsul este apoi extras cu acetat de etil (2 x 75 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice pentru a se obține amestecul de regioizomeri, care sunt separați prin CLIP preparativă (cromatografia lichidă de înaltă performanță) cu ajutorul apei-TFA și acetonitrilului în calitate de eluanți. pH-ul fracțiunilor corespunzătoare combinate este ajustat până la 5 cu NaHCO₃, și apoi acetonitrilul este evaporat sub presiune redusă. Precipitatul se recuperează prin filtrare și apoi se usucă pentru a se obține compusul din titlu.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300K): 13,16 (s larg, 1H, COOH), 7,81 (s, 1H, Ar-3'H), 7,66 (d, 1H, Ar-6'H), 7,29 (d, 1H, Ar-5'H), 6,89 (t, 1H, NH), 3,14 (t, 1H, CH₂), 2,69 (t, 1H, CH₂), 1,35 (s, 9H, Boc)

Etapa C: [2-(3-iodo-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)etil]carbamat de terț-butil

Compusul din etapa precedentă (0,714 g; 1,82 mmol), TBTU (0,73 g; 2,28 mmol), *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amină (0,94 ml; 5,46 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin- 4-amină (22 mg) se agită în diclormetan (20 ml) timp de 5 minute, și apoi se adaugă (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (0,282 g; 1,92 mmol) (a se vedea Prepararea 1'). Amestecul se agită timp de încă trei ore. Amestecul de reacție este diluat cu diclormetan (150 ml) și apoi se spală cu apă (25 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice cu ajutorul diclormetanului și metanolului în calitate de eluanți pentru a se obține produsul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₂₄H₂₉IN₂O₃

[M+H]⁺ calculat: 521,1303

[M+H]⁺ măsurat: 521,1282

IR: v: C-H: 2931 cm⁻¹; >C=O: 1706, 1627 cm⁻¹; amidă: 1505 cm⁻¹; C-O-C: 1248, 1166 cm⁻¹

Prepararea II: (4-iodo-3-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}benzil)carbamat de terț-butil

Etapa A: Acidul 2-iodo-5-metil-benzoic

Acidul 3-metilbenzoic (6,12 g; 45 mmol), diacetatul de iodobenzen (14,49 g; 45 mmol), iodura de tetrabutilamoniu (16,62 g; 45 mmol), iodură (11,43 g; 45 mmol) și diacetoxipaladiu (0,5 g; 2,2 mmol) se dizolvă în 1,2-diclorețan, și apoi amestecul este încălzit într-un tub închis etanș la 85°C timp de 1 oră și 45 de minute. Soluția răcită este purificată prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și metanol în calitate de eluanți pentru a se obține produsul din titlu.

Etapa B: 2-iodo-5-metil-benzoat de metil

Compusul din etapa precedentă (6,25 g, 23,9 mmol) este dizolvat în metanol anhidru (100 ml), și apoi se adaugă SOCl₂ (3,6 ml, 49 mmol), prin picurare, la soluția bine agitată. Soluția este încălzită la reflux timp de 18 ore și apoi se evaporă până la un volum de 25 ml și apoi se toarnă în gheață pisată (100 g). Amestecul rezultat este extras cu eter dietilic (2 x 75 ml). Faza organică se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu.

Etapa C: 5-(bromometil)-2-iodo-benzoat de metil

Compusul din etapa precedentă (5,7 g; 20,7 mmol), *N*-bromo-succinimidă (3,67 g; 20,7 mmol) și peroxid de dibenzoil (0,24 g; 1 mmol) se dizolvă în tetraclorură de carbon (40 ml) și apoi se încălzește în reflux timp de 5 ore. Apoi se adaugă noi porțiuni de *N*-bromosuccinimidă (1,0 g; 5,6 mmol) și peroxid de dibenzoil (0,05 g; 0,2 mmol) și se continuă încălzirea timp de încă 4 ore. Amestecul de reacție este răcit până la temperatura ambiantă. Părțile insolubile sunt înlăturate prin filtrare, iar filtratul concentrat este apoi purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind heptanul și acetatul de etil în calitate de eluanți pentru a se obține compusul din titlu.

Etapa D: 5-(aminometil)-2-iodo-benzoat de metil

Compusul din etapa precedentă (0,53 g; 1,5 mmol) se dizolvă în amoniac metanolic 7M (20 ml) și apoi se agită la temperatură ambiantă timp de 1 oră. Soluția se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa E: Acidul 5-[(terț-butoxicarbonilamino)metil]-2-iodo-benzoic

Se dizolvă bromhidrat de 5-(aminometil)-2-iodo-benzoat de metil (0,56 g; 1,5 mmol) în piridină (10 ml), apoi se adaugă bicarbonat de di-terț-butil (0,80 g 3,6 mmol) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 30 minute și apoi se evaporă la sec. Reziduul este dizolvat din nou în metanol (10 ml), și apoi se adaugă o soluție apoasă 2M de NaOH (3 ml) și 2 ml de apă. Soluția rezultată se agită timp de 2 ore la 50°C, apoi se diluează cu apă (20 ml), iar metanolul este evaporat sub presiune redusă. pH-ul soluției apoase rezultate este ajustat la 3 cu soluție apoasă 2M de HCl; produsul este apoi extras cu acetat de etil. Faza organică se spală cu saramură, și apoi se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă la sec. Produsul brut este triturat cu DCM. Solidul format se recuperează prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu.

RMN ¹H (500 MHz, dmsO-d₆, 300 K): 13,24 (s larg, 1H, COOH), 7,91 (d, 1H, Ar-3'H), 7,58 (d, 1H, Ar-6'H), 7,47 (t, 1H, NH), 7,09 (d, 1H, (Ar-5'H), 4,09 (d, 2H, CH₂), 1,38 (s, 9H, Boc); **RMN ¹³C (125 MHz, dmsO-d₆, 300K):** 168,6 (q), 156,3 (q), 141,1 (q), 140,9 (CH), 137,1 (q), 131,6 (CH), 129,1 (CH), 92,2 (q), 78,5 (q), 28,7 (CH₃)

Etapa F: (4-iodo-3-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}benzil)carbamat de terț-butil

Compusul din etapa precedentă (1,62 g; 4,3 mmol), TBTU (2,76 g; 8,59 mmol), *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amină (1,48 ml; 8,59 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin- 4-amină (10 mg) se agită în DCM (50 ml) timp de 5 minute, și apoi se adaugă (3R) -3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (0,76 g; 5,15 mmol) (a se vedea Prepararea 1') și amestecul se agită timp de încă 15 minute. Părțile insolubile sunt înlăturate prin filtrare, și apoi filtratul concentrat este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul din titlu.

Prepararea III: (3-brom-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}benzil)carbamat de terț-butil**Etapa A: 4-(aminometil)-2-brom-benzoat de metil**

Se adaugă, prin picurare, o soluție de 2-bromo-4-(bromometil)benzoat de metil (4,57 g; 14,84 mmol) în 50 ml de metanol la o soluție bine agitată de amoniac în metanol (7M; 315 ml) la temperatura ambiantă, și soluția se agită apoi timp de 3 ore. Toți solvenții sunt înlăturați prin evaporare și reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul din titlu.

Etapa B: Acidul 2-brom-4-(terț-butoxicarbonilamino)metil}benzoic

Se dizolvă compusul din etapa precedentă (4,04 g; 16,6 mmol) în piridină (55 ml) și apoi se adaugă bicarbonat de di-terț-butil (5,43 g 24,9 mmol) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 16 ore; apoi se evaporă la sec. Reziduul este dizolvat din nou în metanol (100 ml), și apoi se adaugă soluție apoasă 1M de NaOH (54 ml). Soluția rezultată se agită timp de 1,5 ore la 50°C, și apoi se lasă să se răcească până la temperatura ambiantă. pH-ul soluției este ajustat la 7 cu ajutorul soluției apoase 2M de HCl; apoi metanolul se evaporă sub presiune redusă. Soluția apoasă rezultată este diluată cu apă (50 ml), și apoi pH-ul este ajustat la 3 folosind soluție apoasă 2M de HCl. Produsul este extras cu diclormetan (2 x 100 ml). Faza organică se spală cu saramură, apoi se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu care este utilizat în etapa următoare fără purificare.

IR: v: N-H: 3359 cm⁻¹; C-H: 2983 cm⁻¹; >C=O: 1685, 1603 cm⁻¹; amidă: 1519 cm⁻¹; C-O-C: 1248, 1162, 1057 cm⁻¹

Etapa C: (3-bromo-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}benzil)carbamat de terț-butil

Compusul din etapa precedentă (3,7 g; 11,2 mmol), TBTU (7,19 g; 22,4 mmol), *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amină (3,86 ml; 22,4 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin- 4-amină (48 mg) se agită în diclormetan (100 ml) timp de 5 minute, și apoi se adaugă (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (1,98 g; 13,44 mmol) (a se vedea Prepararea 1') și amestecul se agită timp de încă 1 oră. Părțile insolubile sunt înlăturate prin filtrare, și apoi filtratul concentrat este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₂₃H₂₇BrN₂O₃

[M+H]⁺ calculat: 459,1285

[M+H]⁺ măsurat: 459,1282

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300K, prezența rotamerilor de amide): 7,66-6,87 (m, 7H, aromatic), 5,34 și 4,12 (d, 2H, CH₂-izochinolină), 5,02 și 4,97 și 3,87 și 3,83 (m, 1H, CH₂-izochinolină), 4,17 (d, 2H, CH₂-benzil), 3,18-2,48 (m, 1H, CH₂-izochinolină), 1,16 și 1,14 și 1,10 și 0,98 (d, 3H, izochinolină CH₃), 1,31 și 1,41 (s, 9H, Boc).

Exemplul 1. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă**Etapa A: 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilat de etil**

La o soluție de 1,4 g de compus obținut în Prepararea 1 (4,35 mmol) în 50 ml de diclormetan se adaugă succesiv 0,7 g de compus obținut în Prepararea 1' (4,79 mmol), 0,7 g de HOBT (5,22 mmol), 0,81 g de EDC (5,22 mmol) și 1,6 ml de trietilamină (21,7 mmol). Apoi amestecul se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție este apoi diluat cu diclormetan și se spală de 3 ori cu soluție apoasă saturată NaHCO₃. Faza organică este apoi uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată la sec, și apoi purificată prin cromatografia pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,6-7,3 (m, 3H, H aromatici, 4-clorofenil); 7,2-6,85 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 6,45-6,3 (m, 1H, H pirol); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifatici tetrahidroizochinolină); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirol); 3,0-2,2 (m, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirol); 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1,05 (d, 3H, tetrahidroizochinolină-CH₃)

IR: v: >C=O: 1693 cm⁻¹ ester; v: >C=O: 1625 cm⁻¹ amidă

Etapa B: Acidul 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilic

La o soluție de 1,7 g de compus obținut în etapa A (3,77 mmol) în 5 ml de dioxan se adaugă 0,317 g de LiOH (7,5 mmol) dizolvat în 5 ml de apă. Amestecul se încălzește într-un aparat cu microunde timp de 4 ore la 100°C (capacitatea 140 W). Apoi amestecul de reacție se filtrează și se concentrează la sec. Reziduul astfel obținut este prelevat în diclormetan (50 ml) și apoi la acesta se adaugă soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Faza organică se spală cu apă și apoi cu saramură, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu se obține sub formă de solid și se folosește direct în următoarea etapă.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dms_o-d₆; 300K): 11,05 (s larg, 1H, COOH), 7,5-7,2 (m, 3H, H aromatici, 4-clorofenil); 7,2-6,9 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 6,45-6,2 (m, 1H, H alifatic, H pirol); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 3,5-3,2 (s, 3H, CH₃-N-pirol); 3,0-2,1 (H alifatici, CH₃-tetrahidroizochinolină); 2,5-2,4-1,98 (m, 3H, CH₃-pirol); 1,05-0,52 (m, 3H, H alifatici, CH₃-tetrahidroizochinolină)

IR : v: -OH: 3500-2000 cm⁻¹ acid carboxilic; v: >C=O: 1699 + 1658 cm⁻¹ acid carboxilic; v: >C=N-: 1625 cm⁻¹ amidă

Etapa C: N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 0,65 g de compus obținut în etapa B (1,54 mmol) în 15 ml de dicloretan se adaugă, prin picurare, 0,244 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amină. Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră, și apoi se adaugă 0,56 g de compus din Prepararea 1" (1,84 mmol), 10 ml de dicloretan și 0,376 g de 4-dimetilaminopiridină (DMAP) (3,07 mmol). Amestecul se agită la 110°C timp de o noapte. Amestecul de reacție este concentrat, dizolvat în diclormetan și spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei și se folosește direct în următoarea etapă.

Etapa D: 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxi)fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 0,8 g de compus obținut în Etapa C (1,03 mmol) în 2 ml de metanol se adaugă 1,55 ml de soluție 1M de hidroxid de potasiu în metanol (1,55 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. Amestecul de reacție este apoi diluat cu diclormetan și spălat succesiv cu soluție apoasă 1M de HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură până la neutralitate. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se evaporă. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți. Solidul astfel obținut este dizolvat într-un amestec de apă/acetoneitril până la dizolvarea completă, este filtrat și apoi liofilizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,74;68,25; %H=5,43;5,69; %N=11,79;11,66; %Cl=5,97;5,95

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₄H₃₂ClN₅O₃

[M+H]⁺ calculat: 594,2266

[M+H]⁺ măsurat: 594,2289

Exemplul 2. 5-(2-[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-metil-N,N-difenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: [(3S)-2-{2-[4-(difenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirol-2-il]benzoil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]metil]carbamat de terț-butil

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 2 și [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-ilmetil]carbamat de terț-butil (a se vedea Prepararea 2') în Etapa A, și N-fenilanilină în Etapa C.

Etapă B: 5-(2-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1-metil-N,N-difenil-1H-pirol-3-carboxamidă

O soluție de compus NH-Boc din Etapa A în diclormetan este plasată la 0°C. La aceasta se adaugă, prin picurare, 10 echivalenți molari de acid trifluoracetic. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 4 ore până la dispariția completă a materialului inițial. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sec, prelevat din nou și co-evaporat de două ori cu toluen, apoi prelevat într-un amestec de acetonitril/H₂O și liofilizat în cele din urmă. Produsul din titlu este apoi obținut după o etapă de neutralizare.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=77.75;77.27; %H=5.97;5.73; %N=10.36;10.44

Exemplul 3. 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapă A: 5-[(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)][5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1-metil-1H-pirol-3-il]carbonil]amino)-1H-indol-1-carboxilat de terț-butil

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 3 și (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea Prepararea 4') în Etapa A, și compusul din Prepararea 3'' în Etapa C.

Etapă B: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 455 mg (0,49 mmol) de produs obținut în Etapa A în 5 ml de metanol, se adaugă 135 mg (2,5 mmol) de KOH. După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este concentrat, tratat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extras cu clorură de metilen. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se evaporă la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat apoi prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat sub formă de spumă.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=70,72;68,54; %H=5,79;5,37; %N=11,78;11,41; %Cl=4,97;4,79

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₂H₄₁ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculat: 713,3007

[M+H]⁺ măsurat: 713,2973

Exemplul 4. N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-5-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 3 folosind compusul din Prepararea 4 în Etapa A.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=71.45;69.32; %H=5.86;5.22; %N=11.63;11.08

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 723,3295

[M+H]⁺ măsurat: 723,3262

Cu excepția cazului în care se menționează altfel, compuşii din următoarele Exemple sunt sintetizați în conformitate cu procedeul din Exemplul 1 folosind în etapa A.: (i) acidul corespunzător obținut conform uneia dintre Preparările 1 - 32 și (ii) compusul de tetrahidroizochinolină corespunzător obținut conform uneia dintre Preparările 1' - 9' și, în Etapa C: (iii) amina adecvată NHR₃R₄ (o listă neexhaustivă este propusă în Preparările 1'' - 42''). Compuşii obținuți astfel sunt opțional supuși unei etape de transformare în sare în prezența HCl în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține clorhidratul compusului preconizat.

Exemplul 5. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,54;64,9; %H=5,67;5,49; %N=10,5;10,4; %Cl=13,29;12,52; %Cl=8,86;7,39

Exemplul 6. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

5 Formula empirică: C₄₄H₄₅ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculat: 741,3320

[M+H]⁺ măsurat: 741,3326

Exemplul 7. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

10 Formula empirică: C₄₅H₄₅ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculat: 753,3320

[M+H]⁺ măsurat: 753,3306

Exemplul 8. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

20 Formula empirică: C₄₅H₄₇ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculat: 755,3476

[M+H]⁺ măsurat: 755,3466

Exemplul 9. Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(6-[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

25 %C=65,26;65,8; %H=5,73;5,47; %N=10,38;10,48; %Cl=8,76;8,46; %Cl=8,76;8,02

Exemplul 10. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

30 %C=69,11;68,56; %H=5,8;5,31; %N=8,06;8,13; %Cl=5,1;4,68

Exemplul 11. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(3-hidroxiopropil)-2-metil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

35 **Etapa A:** 1-[3-(benziloxi)propil]-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 10 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 2" în Etapa C.

Etapa B: Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(3-hidroxiopropil)-2-metil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din Etapa A este supus unei reacții de deprotejare în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapa B din Exemplul 23.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

45 %C=68,24;67,96; %H=6,5;7,9; %N=7,58;7,61; %Cl=4,8;4,75

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

50 Formula empirică: C₄₂H₄₃FN₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 703,3296

[M+H]⁺ măsurat: 703,33294

Exemplul 12. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

55 %C=67,33;67,39; %H=5,65;5,18; %N=11,22;11,52; %Cl=4,73;3,82

Exemplul 13. Clorhidrat de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

5 %C=66,97;66,72; %H=5,62;5,21; %N=7,44;7,59; %Cl=4,71;4,54

Exemplul 14. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

10 %C=66,62;66,59; %H=5,59;4,67; %N=10,84;10,85; %Cl=4,57;4,24

Exemplul 15. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

15 %C=68,28;67,07; %H=5,73;5,09; %N=7,77;7,75; %Cl=4,92;5,71

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₀N₄O₆

[M+H]⁺ calculat: 685,3026

[M+H]⁺ măsurat: 685,3033

20 **Exemplul 16.** Clorhidrat de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,62;66,11; %H=5,45;5,2; %N=7,58;7,89; %Cl=4,8;5,59

25 **Exemplul 17.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,51;66,91; %H=5,66;5,05; %N=7,87;7,88; %Cl=4,98;5,75

30 **Exemplul 18.** Clorhidrat de 1-(2-hidroxietyl)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: 1-[2-(benziloxi)etyl]-*N*-[4-(benziloxi)fenil]-2-metil-5-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

35 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 9 și (*3S*)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea Prepararea 5') în Etapa A, și 4-(benziloxi)-*N*-fenilamină (a se vedea Prepararea 8") în Etapa C.

40 *Etapa B:* Clorhidrat de 1-(2-hidroxietyl)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din Etapa A este supus unei reacții de deprotejare în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapa B din Exemplul 23.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

45 Formula empirică: C₃₈H₄₀N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 729,3283

[M+H]⁺ măsurat: 729,3282

50 **Exemplul 19.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=69,63;69,45; %H=6,13;5,94; %N=7,92;7,79; %Cl=5,01;4,58

55 **Exemplul 20.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=69,39;69,66; %H=5,66;5,46; %N=8,99;8,92; %Cl=5,69;5,29

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₃₆H₃₅N₄O₄[M+H]⁺ calculat: 587,2653[M+H]⁺ măsurat: 587,2649

- 5 **Exemplul 21.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,99;64,67; %H=5,86;5,67; %N=11,37;11,27; %Cl=4,8;4,71

- 10 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):**

Formula empirică: C₄₀H₄₃N₆O₆[M+H]⁺ calculat: 703,3236[M+H]⁺ măsurat: 703,3239

- 15 **Exemplul 22.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,61;67,97; %H=5,89;5,59; %N=7,62;7,55; %Cl=4,82;4,27

- 20 **Exemplul 23.** 1-(2-hidroxietil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: 1-[2-(benziloxi)etil]-*N*-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 25 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 9 și compusul din Prepararea 1" în Etapa C.

Etapa B: *N*-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 30 La o soluție de 6,86 g (8,19 mmol) de compus din Etapa A în 70 ml de metanol anhidru se adaugă 1,37 g de Pd/C de 10%. Amestecul este degazat timp de 0,5 ore și apoi se agită la temperatura ambiantă sub presiune de dihidrogen (1,5 bari) timp de 12 ore. Amestecul de reacție se filtrează și apoi se concentrează la sec. Produsul preconizat este obținut sub formă de solid.

- 35 **RMN ¹H:** δ (500 MHz; dmsd-d₆; 300K): 7,7-7,4 (s, 1H, H pirazol); 7,1-6,8 (s, 1H, H pirazol); 7,3-6,9 (m, 4H, H aromatici, H tetrahidroizochinolină); 7,0-6,7 (m, 2H, H aromatici); 6,9-6,4 (m, 2H, H aromatici); 6,8-6,4 (m, 2H, H aromatici); 6,1 (m, 2H, OCH₂O); 5,2, 5,0, 4,7 (4s, H, H-pirol (prezența izomerilor conformaționali); 5,15 (d, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 4,9 (m, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 4,9-4,8 (m, 1H, CH₂OH); 4,7 (m, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 3,9 (d, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 3,85 (m, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 3,7 (m, 2H, H alifatici, CH₂CH₂OH); 3,75 (2s, 3H,); 3,5-3,2 (m, 2H, H alifatici, CH₂CH₂OH); 3,0-2,4 (m, 2H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 2,4-2,3 (4s, 3H, CH₃-pirol); 1,5, 0,95, 0,75 (4 d, 3H, CH₃-THIQ); 0,85 (s larg, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂); 0,15 (m, 6H, Si(CH₃)₂CH(CH₃)₂)

IR: ν: -OH: 3346 cm⁻¹ acid carboxilic; ν: >C=O: 1621 cm⁻¹

- 45 **Etapa C:** 1-(2-hidroxietil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Funcția fenol a compusului din Etapa B este deprotejată în urma procedeului din Etapa D a Exemplului 1.

- 50 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=68.23;68.12; %H=5.57;5.29; %N=11.05;10.79

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₃₆H₃₆N₅O₆[M+H]⁺ calculat: 634,2662

- 55 [M+H]⁺ măsurat: 634,2660

Exemplul 24. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

5 %C=65,86;64,47; %H=6,09;5,88; %N=11,82;11,45; %Cl=4,98;6,7

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₉H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 675,3289

[M+H]⁺ măsurat: 675,3287

10 **Exemplul 25.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,77;62,83; %H=5,63;5,83; %N=11,74;11,29; %Cl=4,95;5,42

15 **Exemplul 26.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(metilamino)etil]-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu Etapele A, B și C ale procedurii din Prepararea 30, înlocuind azida de sodiu folosită în Etapa B cu metilamină. După purificare pe gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH/NH₃), compusul obținut, 0,3 g (0,46 mmol), este dizolvat în 5 ml de metanol anhidru și se adaugă, prin picurare, 0,464 ml (0,47 mmol) de soluție 1M de HCl în eter. Amestecul se agită timp de 0,5 ore la temperatura ambiantă. Precipitatul astfel obținut este filtrat și uscat, și apoi dizolvat într-un amestec de CH₃CN/H₂O înainte de a fi liofilizat la temperatură scăzută. Produsul preconizat este obținut sub formă de solid.

25 *Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)*

%C=65,05;64,64; %H=5,75;5,43; %N=12,3;12,3; %Cl=5,19;5,39

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₇H₃₈N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 647,2903

30 [M+H]⁺ măsurat: 647,2922

Exemplul 27. Clorhidrat de 1-[2-dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 26, înlocuind metilamina în Etapa B cu dimetilamina.

35 *Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)*

%C=65,46;65,07; %H=5,93;5,87; %N=12,05;12,06; %Cl=5,08;5,55

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈H₄₀N₆O₅

40 [M+H]⁺ calculat: 661,3060

[M+H]⁺ măsurat: 661,3045

Exemplul 28. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

45 *Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)*

%C=66,99;66,88; %H=5,14;5,28; %N=8,93;8,87; %Cl=5,65;4,98

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculat: 591,2157

50 [M+H]⁺ măsurat: 591,2178

Exemplul 29. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-{2-(morfolin-4-il)etoxi]metil}-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

55 *Etapa A:* 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxilat de metil

La o soluție de 4,9 g de compus din Prepararea 1 într-un amestec de 40 ml de dimetilformamidă și 40 ml de tetrahidrofuran se adaugă 2,73 g (1,1 echivalenți) de (*3S*)-3-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină, 7,95 ml de diizopropiletilamină și 9,84 g (1,7

echivalenți) de HATU. După agitare timp de 2 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este uscat, prelevat în acetat de etil și apoi spălat cu soluție apoasă de acid citric de 10% și apă. Fazele apoase combinate sunt extrase cu acetat de etil. Fazele organice astfel obținute sunt combinate, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și etanolul în calitate de eluanți pentru a se obține compusul din titlu.

RMN ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 7,6-7,4 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,9 (m, 4H, Ar(THIQ); 6,5-6,15 (s larg, 1H, pirol); 4,9-3,8 (6 d, 2H, NCH_2 THIQ); 4,85-3,6 (m, 1H, NCH THIQ); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 ester), 3,45-3,2 (3s, 3H, N- CH_3); 3,35-3,0 (3m, 2H, HOCH_2); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ); 2,5-2,1 (m, 3H, CH_3 pirol); 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 ester)

IR: ν -OH: 3388 cm^{-1} , ν >C=O: 1693 cm^{-1} (ester conjugat), ν >C=O: 1620 cm^{-1} (amidă)

Etapa B: 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)-3-\{[2-(\text{morfolin-4-il})\text{etoxi}]\text{metil}\}-3,4\text{-dihidroizochinolin-2(1H-il)}]\text{carbonil}\}\text{fenil}\}-1,2\text{-dimetil-1H-pirol-3-carboxilat de metil}$

Se adaugă o soluție de 1,7 g (3,2 mmol) de compus obținut în etapa precedentă în 20 ml de dimetilformamidă, prin picurare, la 0°C, la o suspensie de 0,280 g de NaH 60% în ulei (2,2 echivalenți) în 10 ml de dimetilformamidă. După agitare timp de 5 minute la temperatura ambiantă, se adaugă, prin picurare, o suspensie de 0,68 g de bromhidrat de 4-(2-brometil)morfolină (1,1 echivalenți). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 45 minute. Apoi se adaugă, în două etape pe parcursul a 20 de ore, 2,2 echivalenți de bromhidrat de 4-(2-brometil)morfolină, și apoi 3 echivalenți de NaH 60% în ulei. Amestecul de reacție se toarnă apoi într-un amestec de clorură de amoniu apoasă de 10% și acetat de etil. Faza organică rezultată se spală succesiv cu apă, și apoi cu soluție apoasă saturată de LiCl și saramură. Aceasta se usucă apoi pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Uleiul obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și etanolul în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

RMN ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,85 (m, 4H, Ar(THIQ); 6,5-6,15 (s larg, 1H, pirol); 5,25-3,8 (m, 2H, NCH_2 THIQ); 5,05-3,75 (m, 1H, NCH THIQ); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 ester), 3,5-3,25 (m, 3H, N- CH_3); 3,6-2,75 (m, 8H, OCH_2 morfolinoetoximetil); 2,95-2,05 (m, 2H, THIQ); 2,55-2,15 (m, 6H, NCH_2 morfolinoetoximetil); 2,55-2,05 (m, 3H, CH_3 pirol), 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 ester)

IR: ν >C=O: 1694 cm^{-1} (ester conjugat), ν >C=O: 1629 cm^{-1} (amidă)

Etapa C: Acidul 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)-3-\{[2-(\text{morfolin-4-il})\text{etoxi}]\text{metil}\}-3,4\text{-dihidroizochinolin-2(1H-il)}]\text{carbonil}\}\text{fenil}\}-1,2\text{-dimetil-1H-pirol-3-carboxilic}$

La o soluție de 1,46 g de compus din etapa precedentă în 5 ml de dioxan se adaugă 5 ml de soluție apoasă 1M de LiOH. Amestecul se încălzește într-un aparat cu microunde (100 W) la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă și apoi se extrage cu eter etilic. Faza eterică se extrage din nou cu 10 ml de apă. Fazele apoase se acidulează la pH 5-6 prin adăugarea soluției apoase saturate de clorură de amoniu și apoi se extrage de două ori cu diclormetan. Faza în diclormetan se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de beza

RMN ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 11,4 (s larg, 1H, CO_2H), 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,8 (m, 4H, Ar(THIQ); 6,5-6,2 (4s larg, 1H, pirol); 5,25-3,75 (m, 2H, NCH_2 THIQ); 5,05-3,7 (3m, 1H, NCH THIQ); 3,5-3,2 (3s, 3H, N- CH_3); 3,6-2,7 (m, 8H, OCH_2 morfolinoetoximetil); 2,5-2,2 (m, 6H, NCH_2 morfolinoetoximetil); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH_3 pirol)

IR: ν -OH: 3300-2200 cm^{-1} , ν >C=O: 1697-1662 cm^{-1} (bandă dublă, acid carboxilic), ν >C=O: 1628 cm^{-1} (amidă)

Etapa D: N-(4- $\{[\text{terț-butil}(\text{dimetil})\text{silil}]\text{oxi}\}\text{fenil}\}-5-(5\text{-cloro-2-}\{[(3S)-3-\{[2-(\text{morfolin-4-il})\text{etoxi}]\text{metil}\}-3,4\text{-dihidroizochinolin-2(1H-il)}]\text{carbonil}\}\text{fenil}\}-1,2\text{-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă}$

Acidul obținut în Etapa C (1,48 g) este pus în suspensie în 15 ml de 1,2-diclorețan. La aceasta se adaugă 1,1 echivalenți de 1-clor-N,N,2-trimetilpropenilamină. După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, se adaugă 15 ml de toluen și 1,05 echivalenți de compus din Prepararea 2". Amestecul de reacție se încălzește la 110°C timp de 14 ore și apoi se usucă. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și etanolul în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

RMN ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 300K): 7,55-7,25 (m, 3H, Cl-Ph); 7,25-6,6 (m, 9H, Ar(THIQ)+fenil); 6,8-6,5 (m, 2H, fenoxi); 7,0-6,6 (m, 2H, fenoxi); 5,7-5,05 (4s largi, 1H, pirol); 5,2-3,6 (8d, 2H, THIQ); 5,05-3,6 (4m, 1H, NCH THIQ), 3,6-2,9 (m, 8H, alifatici morfolinoetoximetil); 3,4-3,2 (3s largi, 3H, N- CH_3); 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH_2

morfolinoetoximetil); 2,4-2,2 (m, 4H, NCH₂ morfolină); 2,4-2,15 (3s largi, 3H, CH₃ pyrrole); 0,8 (2s largi 9H, SiC(CH₃)₃); 0,1 (4s, 6 H, SiCH₃)

IR: ν >C=O: 1635-1595 cm⁻¹ (bandă dublă), ν Si-O: 1117 cm⁻¹, ν Si-C: 837 cm⁻¹

Etapă E: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 0,7 g de compus din Etapa D în 5 ml de metanol se adaugă 0,92 ml de soluție de hidroxid de potasiu 1M în metanol. După agitare timp de 1 oră și 10 minute la temperatura ambiantă, se adaugă soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Produsul care se precipită este extras cu acetat de etil și apoi se spală cu apă și saramură. Fazele apoase rezultate sunt extrase din nou cu acetat de etil. Fazele organice astfel obținute se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut obținut este purificat apoi prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și amoniacul în metanol în calitate de eluanți pentru a oferi 0,536 g de produs din titlu sub formă de bază. Apoi baza este dizolvată în acetonitril și transformată în sare cu ajutorul soluției apoase 1M de HCl. După o etapă de liofilizare, produsul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretic))

%C=66.4(66.75); %H=5.98(5.87); %N=7.38(7.41); %Cl=9.42(9.38); %Cl=4.57(4.69)

Exemplul 30. Clorhidrat de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapă A: 2-{3-[(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi]fenil)(1-metil-1H-pirazol-4-yl)carbamoil]-2-metil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-1-il}etil metansulfonat

O soluție de 4,65 g de compus obținut în Etapa B din Exemplul 23 (6,22 mmol) în 100 ml de THF anhidru este plasat la 0°C. La acesta se adaugă succesiv 3,5 ml (12,44 mmol) de trietilamină și apoi, prin picurare, 0,722 ml de clorură metansulfonică (9,33 mmol) dizolvată în 20 ml de THF. Apoi amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție este hidrolizat prin adăugarea soluției apoase saturate de NaHCO₃ și apoi se extrage de două ori cu acetat de etil. Fazele organice se combină, se usucă apoi pe MgSO₄ și se concentrează la sec. Compusul preconizat este obținut sub formă de solid sticlos.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,7-7,45 (s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (s, 1H, H pirazol); 7,2-6,4 (m, 8H, H aromatici); 6,95-6,65 (m, 2H, H aromatici); 6,1 (m, 2H, OCH₂O); 5,2, 4,6 (4s, H, H-pirol (prezența izomerilor conformaționali)); 4,9, 4,6, 3,9, 3,8 (m, 1H), 5,05-3,75 (m, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 4,3-4,05 (m, 2H, H alifatici, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 4,2-3,95 (m, 2H, H alifatici, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 3,75-2,7 (2s, 3H, CH₃-pirazol); 3,0 (mai mulți s, 3H, CH₂OSO₂CH₃); 3,05-2,5 (mai mulți m, 2H, H alifatici, H tetrahidroizochinolină); 2,45-2,3 (mai mulți s, 3H, CH₃-pirol); 1,05, 0,75 (mai mulți d, 3H, CH₃-tetraizochinolină); 0,9 (mai mulți s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)); 0,1 (m, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂))

IR: ν : >C=O: 1626 cm⁻¹, ν : -SO₂: 1349 și 1172 cm⁻¹

Etapă B: 1-(2-azidoetil)-N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi]fenil)-2-metil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 2 g (2,42 mmol) de compus din Etapa A în 20 ml de DMF anhidru se adaugă 0,472 g (7,26 mmol) de azotură de sodiu. Amestecul se agită la 65°C timp de 4 ore și 30 de minute. Amestecul de reacție se toarnă în soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi se extrage de două ori cu acetat de etil. Fazele organice se combină și se spală cu soluție apoasă saturată de LiCl, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează la sec. După purificare pe gel de silice folosind diclormetanul și amoniacul-in-etanol în calitate de eluanți, produsul preconizat este obținut sub formă de spumă.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,65-7,45 (mai mulți s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (mai mulți s, 1H, H pirazol); 7,3-6,4 (mai mulți m, 6H, H aromatici); 7,1-6,9 (mai mulți s, 1H, H aromatici); 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromatici); 6,1 (mai mulți s, 2H, OCH₂O); 5,25- 4,65 (mai mulți s, 1H, H-pirol(prezența izomerilor conformaționali)); 4,9, 4,6,3,8 (mai mulți m, 1H); 5,05-3,7 (mai mulți m, 4H, H alifatici, H-THIQ + CH₂CH₂N₃); 3,7 (mai mulți s, 3H, H CH₃-pirazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (mai mulți m, 3H, CH₃-pirol); 2,45-2,3 (mai mulți s, 3H, CH₃-pirol); 1,0-0,75 (mai mulți d, 3H, CH₃-THIQ); 0,9 (mai mulți s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)); 0,1 (mai mulți s, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂))

IR: ν : -N=N=N: 2100 cm⁻¹, ν : >C=O: 1630 cm⁻¹, ν : -Si-O-: 1035 cm⁻¹

Etapă C: ***1-(2-azidoetil)-N-(4-hidroxiifenil)-2-metil-5-(6-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă***

La o soluție de 1,12 g de compus obținut în Etapa B (14,49 mmol) în 5 ml de metanol se adaugă, prin picurare, 7,24 ml de soluție metanolică 1M de hidroxid de potasiu (72,45 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 3 de ore. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sec, prelevat în diclormetan, hidrolizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi extras de două ori cu diclormetan. Fazele organice se combină apoi, se spală cu apă, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează la sec. Produsul preconizat este obținut sub formă de spumă și se folosește direct în următoarea etapă.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsO-d₆; 300K): 9,60(s, 1H, CH₂CH₂OH); 7,65-7,45 (mai mulți s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (mai mulți s, 1H, H pirazol); 7,3-6,4 (mai mulți m, 6H, H aromatici); 7,1-6,9 (mai mulți s, 1H, H aromatici); 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromatici); 6,15 (mai mulți s, 2H, OCH₂O); 5,35- 4,8 (mai mulți s, 1H, H-pirol (prezența izomerilor conformaționali); 4,9, 4,6, 3,8 (mai mulți m, 1H, H alifatic, H tetrahidroizochinolină); 3,7 (mai mulți s, 3H, H CH₃-pirazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (mai mulți m, 3H, CH₃-pirol); 2,45-2,3 (mai mulți s, 3H, H THIQ); 2,45-2,3 (mai mulți s, 3H, CH₃-pirol); 1,0-0,75 (mai mulți d, 3H, CH₃-THIQ)

IR: ν: -OH: 3171 cm⁻¹, ν: -N=N=N: 2100 cm⁻¹, ν: >C=O: 1617 cm⁻¹

Etapă D: ***Clorhidrat de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxiifenil)-2-metil-5-(6-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă***

La o soluție de 1,27 g de compus obținut în etapa precedentă (1,93 mmol) în 15 ml de etanol anhidru se adaugă 0,154 g de Pd/C de 10 %. Amestecul este degazat timp de 0,5 ore. Apoi acesta se agită timp de 12 ore la temperatura ambiantă sub presiune de hidrogen (1,5 bar). Amestecul de reacție se filtrează și apoi se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe silicagel (gradient CH₂Cl₂/MeOH/NH₃), se obține un reziduu uleios. Reziduuul se dizolvă în 10 ml de etanol anhidru și apoi se transformă în sare prin adăugarea a doi echivalenți molari de o soluție 1N de HCl în etanol. Produsul se usucă apoi înainte de a fi dizolvat într-o cantitate minimă de un amestec de apă și acetonitril. După o etapă de liofilizare la temperatură redusă, produsul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,62;63,84; %H=5,57;5,55; %N=12,56;12,36; %Cl=5,3;5,56

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₆H₃₆N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 633,2820

[M+H]⁺ măsurat: 633,2808

Exemplul 31. ***N-(4-hidroxiifenil)-5-(5-metoxi-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă***

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=71.29;70.17; %H=5.98;5.98; %N=11.88;11.49

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₅H₃₆N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 590,2762

[M+H]⁺ măsurat: 590,2778

Exemplul 32. ***(4-{4-[(4-hidroxiifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il}-3-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil)carbamat de fenil***

Etapă A: ***N-(4-benziloxifenil)-N,1,2-trimetil-pirol-3-carboxamidă***

Procedeu este similar celui descris în Etapa A din Exemplul 45.

Etapă B: ***[4-(4-[[4-(benziloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il)-3-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil]carbamat de terț-butil***

Compusul din Prepararea II (1,5 g; 2,96 mmol) și compusul din Etapa A (1,16 g; 3,44 mmol) se dizolvă în dimetilacetamidă (25 ml) și apoi se barbotează azot în soluție timp de 5 minute. Acetat de potasiu (0,586 g; 5,92 mmol) și diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,2 g; 0,295 mmol) se adaugă la amestec, care apoi este încălzit până la 100°C și, după agitare timp de 20 minute, se adaugă apă (10 μl). Se continuă agitarea la 100°C sub atmosferă de azot timp de încă 2 ore. Amestecul de reacție este lăsat să se răcească până la temperatura ambiantă și se evaporă până la un volum de 15 ml. Amestecul rezultat este filtrat pe o coloană scurtă de celită și apoi purificat prin CLIP preparativă folosind apă-TFA și acetonitril în calitate de eluanți. pH-ul fracțiunilor

corespunzătoare este ajustat la 7 cu NaHCO_3 , și apoi acetonitrilul este evaporat sub presiune redusă. Reziduul apos este extras cu DCM. Faza organică se spală cu saramură, se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

5 Formula empirică: $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$

[M+H]⁺ calculat: 713,3705

[M+H]⁺ măsurat: 713,3709

Etapa C: Clorhidrat de 5-[4-(aminometil)-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[4-(benziloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

10 Compusul din etapa precedentă (1,18 g, 1,66 mmol) este dizolvat/pus în suspensie în 4M HCl în dioxan (20 ml). Amestecul eterogen se agită timp de 30 minute la temperatura ambiantă și apoi se evaporă la sec pentru a se obține 1,19 g de compus din titlu care este utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa D: (4-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il}-3-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil)carbammat de fenil

15 Compusul din titlu este obținut pornind de la compusul din etapa precedentă în conformitate cu protocolul Etapei D din Exemplul 45.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=72,83(72,88); %H=6,01(5,96); %N=8,02(8,72)

20 ***Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):***

Formula empirică: $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$

[M+H]⁺ calculat: 643,2922

[M+H]⁺ măsurat: 643,2916

Exemplul 33. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=65,75(65,84); %H=5,38(5,39); %N=7,62(7,68); %Cl=9,77(9,72); %Cl=4,84(4,86)

Exemplul 34. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

30 ***Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))***

%C=65,61(65,84); %H=5,09(5,39); %N=7,76(7,68); %Cl=4,83(4,86)

Exemplul 35. N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-4-[[fenoxiacetil)amino]metil]fenil)-1H-pirol-3-carboxamidă

35 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 32 folosind clorura de 2-fenoxiacetil în calitate de agent de acilare în Etapa A.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

40 %C=72,53(73,15); %H=5,76(6,14); %N=8,31(8,53)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$

[M+H]⁺ calculat: 657,3079

[M+H]⁺ măsurat: 657,3061

Exemplul 36. 5-(4-[[etilcarbamoil)amino]metil]-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

45 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 32 folosind izocianatul de etil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

50 %C=70,88(70,8); %H=6,02(6,62); %N=11,17(11,8)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$

[M+H]⁺ calculat: 594,3100

55 [M+H]⁺ măsurat: 594,3083

Exemplul 37. 5-(4-[[(benzilcarbamoil)amino]metil]-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 32 folosind izocianatul de benzil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=73,21(73,26); %H=5,98(6,3); %N=10,23(10,68)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 656,3239

[M+H]⁺ măsurat: 656,3256

Exemplul 38. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=70,97(71,34); %H=5,2(5,32); %N=6,96(6,93)

Exemplul 39. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=69,81(69,64); %H=5,6(5,51); %N=11,55(11,6)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₅H₃₄N₅O₅

[M+H]⁺ calculat: 604,2554

[M+H]⁺ măsurat: 604,2565

Exemplul 40. (3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il}-4-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil)carbamam de fenil

Etapa A: N-(4-benziloxifenil)-N,1,2-trimetil-pirol-3-carboxamidă

Procedeul este similar celui descris în Etapa A din Exemplul 45.

Etapa B: Clorhidrat de 5-[5-(aminometil)-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[4-(benziloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din Prepararea III (1,84 g; 3,99 mmol) și compusul din Etapa A (1,60 g; 4,48 mmol) se dizolvă în dimetilacetamidă (25 ml) și apoi se barbotează azot în soluție timp de 5 minute. Acetat de potasiu (0,78 g; 7,48 mmol) și diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,28 g; 0,4 mmol) se adaugă la amestec, care apoi este încălzit până la 105°C și, după agitare timp de 10 minute, se adaugă apă (11 μl). Se continuă agitarea la 105°C sub atmosferă de azot timp de încă 6 ore. Amestecul de reacție este lăsat să se răcească până la temperatura ambiantă, amestecul rezultat este filtrat pe o coloană scurtă de celită și apoi este purificat prin CLIP preparativă folosind apă-TFA și acetonitril în calitate de eluanți. pH-ul fracțiunilor corespunzătoare este ajustat la 7 cu NaHCO₃, și apoi acetonitrilul este evaporat sub presiune redusă. Precipitatul solid este înlăturat prin filtrare și apoi uscat (5 mbar, 45°C, 16 ore) pentru a forma [3-(4-[[4-(benziloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il)-4-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil]carbamatul de *terț*-butil care este dizolvat/pus în suspensie în 4M de HCl în dioxan (35 ml). Amestecul eterogen se agită timp de 30 minute la temperatura ambiantă și apoi se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu care este utilizat în etapa următoare fără purificare.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₉H₄₀N₄O₃

[M+H]⁺ calculat: 613,3180

[M+H]⁺ măsurat: 613,3194

IR: v: N-H+: 2854 cm⁻¹; >C=O: 1621 cm⁻¹; C-O-C: 1234, 1120, 1011 cm⁻¹

Etapa C: (3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il}-4-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]benzil)carbamam de fenil

Compusul din titlu este obținut pornind de la compusul din etapa precedentă în conformitate cu procedeul Etapei D din Exemplul 45.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=73,2(72,88); %H=5,83(5,96); %N=8,13(8,72)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₃₉H₃₈N₄O₅[M+H]⁺ calculat: 643,2922[M+H]⁺ măsurat: 643,2902

- 5 **Exemplul 41.** *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=71,44(71,95);%H=4,95(5,22);%N=6,8(6,8)

- 10 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):**

Formula empirică: C₃₇H₃₃FN₃O₅[M+H]⁺ calculat: 618,2399[M+H]⁺ măsurat: 618,2392

- 15 **Exemplul 42.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=71,32(71,65);%H=5,17(5,4);%N=10,67(10,71)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

- 20 Formula empirică: C₃₉H₃₆N₅O₅

[M+H]⁺ calculat: 654,2711[M+H]⁺ măsurat: 654,2710

- 25 **Exemplul 43.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=73,9(74,11);%H=5,16(5,55);%N=6,81(7,01)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₃₇H₃₄N₃O₅[M+H]⁺ calculat: 600,2493

- 30 [M+H]⁺ măsurat: 600,2495

Exemplul 44. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

- 35 %C=66,41(66,62);%H=5,08(5,59);%N=10,85(10,84);%Cl=4,68(4,57)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₃H₄₂N₆O₆[M+H]⁺ calculat: 739,3239[M+H]⁺ măsurat: 739,3246

- 40 **Exemplul 45.** [2-(3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il)-4-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)etil]carbamat de fenil

Etapa A: *N*-(4-benziloxifenil)-*N*,1,2-trimetil-pirol-3-carboxamidă

- 45 La o suspensie de acid 1,2-dimetilpirol-3-carboxilic (2,085 g, 15 mmol) în 1,2-diclorețan (40 ml) se adaugă 1-clor-*N,N*,2-trimetil-prop-1-en-1-amină (2,37 ml; 17,9 mmol), și soluția formată se agită timp de 1 oră. La soluția rezultată se adaugă, prin picurare, o soluție rece ca gheața de 4benziloxi-*N*-metil-anilină (3,73 g; 15 mmol) și *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amină (7,75 ml; 45 mmol) în 1,2-diclorețan (40 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră; acesta se diluează apoi cu diclormetan (250 ml) și se spală cu apă (2 x 30 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă. Produsul brut este triturat cu eter dietilic și solidul format este filtrat pentru a se obține compusul din titlu.

IR: v: >C=O: 1616 cm⁻¹; amidă: 1508 cm⁻¹; C-O-C: 1230, 1172, 1009 cm⁻¹

- 55 **Etapa B:** {2-[3-(4-{[4-(benziloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il)-4-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)etil]carbamat de terț-butil

Compusul din Prepararea I (0,869 g; 1,67 mmol) și compusul din Etapa A (0,558 g; 1,67 mmol) se dizolvă în dimetilacetamidă (8 ml) și apoi se barbotează azot în soluție timp de 5 minute. Acetat de potasiu (0,33 g; 3,34 mmol) și diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II)

(0,117 g; 0,167 mmol) se adaugă la amestec, care apoi este încălzit până la 140°C și, după agitarea timp de 10 minute, se adaugă apă (80 μl). Se continuă agitarea la 140°C sub atmosferă de azot timp de încă 16 ore. Amestecul de reacție este lăsat să se răcească până la temperatura ambiantă și apoi se evaporă. Reziduul este partajat între diclormetan (100 ml) și apă (20 ml). Faza organică se

5 spală cu apă (20 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă. Reziduul se purifică prin CLIP preparativă folosind apă-TFA și acetonitril în calitate de eluanți. pH-ul fracțiunilor corespunzătoare este ajustat la 12 cu ajutorul soluției apoase de NaOH și apoi acetonitrilul este evaporat sub presiune redusă. Reziduul apos este extras cu diclormetan (2 x 100 ml). Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu.

10 ***Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):***

Formula empirică: C₄₅H₅₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 727,3861

[M+H]⁺ măsurat: 727,3852

IR: v: >C=O: 1705, 1618 cm⁻¹; amidă: 1509 cm⁻¹; C-O-C: 1242, 1166, 1012 cm⁻¹

15 ***Etapa C: Clorhidrat de 5-[5-(2-aminoetil)-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[4-(benziloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă***

Compusul din Etapa B (0,35 g, 0,48 mmol) este dizolvat/pus în suspensie în 4M de HCl în dioxan (3 ml). Amestecul eterogen se agită timp de 30 minute la temperatura ambiantă și apoi se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu care este utilizat în etapa următoare fără a fi purifica în alt mod.

20

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₂N₄O₃

[M+H]⁺ calculat: 627,3337

[M+H]⁺ măsurat: 627,3309

25 IR: v: C-H: 2931 cm⁻¹; >C=O: 1608 cm⁻¹; amidă: 1508 cm⁻¹; C-O-C: 1233, 1012 cm⁻¹

Etapa D: 2-(3-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)etil]carbamat de fenil

Compusul din etapa C (0,10 g; 0,15 mmol) este dizolvat în diclormetan. La acesta se adaugă clorformiat de fenil (0,027 g; 0,17 mmol) și diizopropiletilamină (0,097 g, 0,75 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 30 minute. După diluare cu diclormetan (100 ml), faza organică se spală cu apă (20 ml), se evaporă și se concentrează. Reziduul este apoi dizolvat în etanol și se adaugă un catalizator Pd/C (10 mg). Amestecul de reacție este hidrogenat la presiune atmosferică la temperatura ambiantă. Când reacția se încheie, catalizatorul este înlăturat prin filtrare, filtratul este concentrat și produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și metanol în calitate de eluanți pentru a se obține produsul din titlu.

30

35

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=72,36(73,15); %H=6,15(6,14); %N=8,14(8,53)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₀N₄O₅

40 [M+H]⁺ calculat: 657,3077

[M+H]⁺ măsurat: 657,3062

Exemplul 46. N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-{2-[(fenoxiacetil)amino]etil}fenil)-1H-pirol-3-carboxamidă

45 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 45 folosind clorura de 2-fenoxiacetil în calitate de agent de acilare în Etapa A.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=72,74(73,41); %H=6,38(6,31); %N=7,65(8,35)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

50 Formula empirică: C₄₁H₄₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 671,3235

[M+H]⁺ măsurat: 671,3226

Exemplul 47. Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

55

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=64,25(64,59); %H=5,4(5,7); %N=11,41(11,59); %Cl=4,93(4,89)

Exemplul 48. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-
{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-
carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=68,07(68,45); %H=5(5,27); %N=10,74(11,09)

Exemplul 49. Diclorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-
dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-
dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: *N*-(4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-
b]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
din Prepararea 11 și (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea
Prepararea 3') în Etapa A, și compusul din Prepararea 11" în Etapa C.

Etapa B: Diclorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-
pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-
il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

La o soluție de 0,21 g (0,2 mmol) de compus din Etapa A în 3 ml de acid acetic se adaugă 85
mg de cianoborohidură de sodiu (5 echivalenți). Amestecul de reacție se agită timp de 3 ore la
temperatura ambiantă și apoi timp de o noapte la 50°C. Apoi se adaugă 2,6 echivalenți de
cianoborohidură de sodiu și amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 3 ore. Procesul se
repetă a doua oară (adăugarea a 2,6 echivalenți de cianoborohidură de sodiu și apoi încălzirea la
50°C timp de 3 ore). După coevaporarea acidului acetic în prezența toluenului, reziduul este
prelevat în 3 ml de metanol. pH-ul soluției este ajustat la 12 cu ajutorul soluției metancolice 1M de
hidroxid de potasiu. După agitare timp de o noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacție
se toarnă în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage cu diclormetan. Faza
organică rezultată se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub
presiune redusă. Produsul obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice
(diclormetan/etanol/amoniac 94/6/0,6) și apoi pe coloană Lichroprep RP18 (apă/acetonitril/acid
trifluoracetic). După evaporarea acetonitrilului, produsul este neutralizat cu bicarbonat de sodiu.
Acesta este apoi extras cu acetat de etil. Faza organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se
concentrează sub presiune redusă. Reziduul obținut este dizolvat în acetonitril și transformat în
sare cu soluție apoasă 1M de HCl. După liofilizare, produsul din titlu este obținut sub formă de
solid.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₄N₆O₆

[M+H]⁺ calculat: 741,3395

[M+H]⁺ măsurat: 741,3400

Exemplul 50. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-
1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₀N₆O₇

[M+H]⁺ calculat: 717,3031

[M+H]⁺ măsurat: 717,3031

Exemplul 51. 5-(5-{[(benzilcarbamoil)amino]metil}-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-
dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirol-3-
carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 40 folosind
izocianatul de benzil în calitate de agent de acilare în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=73,39(73,26); %H=6,16(6,3); %N=10,08(10,68)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 656,3239

[M+H]⁺ măsurat: 656,3226

Exemplul 52. 5-(5-[[etilcarbamoil]amino]metil)-2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 40 folosind izocianatul de etil în calitate de agent de acilare în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=71,4(70,8); %H=6,41(6,62); %N=11,24(11,8)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₅H₃₉N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 594,3082

[M+H]⁺ măsurat: 594,3069

Exemplul 53. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-[[fenoxiacetil]amino]metil}fenil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 40 folosind clorura de 2-fenoxiacetil în calitate de agent de acilare în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=72,32(73,15); %H=6,21(6,14); %N=7,84(8,53)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 657,3079

[M+H]⁺ măsurat: 657,3105

Exemplul 54. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-[[fenoxiacetil]amino]metil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=73,87(73,04); %H=5,47(5,74); %N=10,26(10,87)

Exemplul 55. 5-(5-[2-[[2-(4-fluorofenil)etil]sulfonil]amino]etil)-2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 45 folosind clorura de 2-(4-fluorofenil)etansulfonil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=67,42(68,12); %H=5,76(6); %N=7,27(7,75); S=3,68(4,44)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₃FN₄O₅S

[M+H]⁺ calculat: 723,3018

[M+H]⁺ măsurat: 723,3011

Exemplul 56. 5-(5-[2-[(benzilcarbamoil)amino]etil]-2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 45 folosind izocianatul de benzil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=71,14(73,52); %H=6,47(6,47); %N=9,42(10,46)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₃N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 670,3395

[M+H]⁺ măsurat: 670,3390

Exemplul 57. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-{2-[[fenilacetil]amino]etil}fenil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 45 folosind clorura de fenilacetil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=75,46(75,21); %H=6,11(6,46); %N=8,31(8,56)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₁H₄₂N₄O₄[M+H]⁺ calculat: 655,3286[M+H]⁺ măsurat: 655,3285

- 5 **Exemplul 58.** *N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-5-{2-[(fenilcarbamoil)amino]etil}fenil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 45 folosind izocianatul de fenil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

- 10 **Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))**

%C=71,25(73,26);%H=6,12(6,3);%N=9,61(10,68)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₀H₄₁N₅O₄[M+H]⁺ calculat: 656,3239

- 15 [M+H]⁺ măsurat: 656,3226

- Exemplul 59.** 5-(4-[[[2-(4-fluorofenil)etil]sulfonil]amino]etil)-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 20 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 32 folosind clorura de 2-(4-fluorofenil)etansulfonil în calitate de agent de sulfonilare în Etapa D.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%H=5,19(5,83);%N=7,28(7,9);S=4,45(4,52);%C=66,17(67,78)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₀H₄₁FN₄O₅S

- 25 [M+H]⁺ calculat: 709,2866

[M+H]⁺ măsurat: 709,2866

- Exemplul 60.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-{[2-(dimetilamino)etoxi]metil}-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 30 Procedeul din Exemplul 29 se folosește, pe de o parte înlocuind bromhidratul 4-(2-bromoetil)morfolină utilizat în Etapa B cu clorhidratul de 2-cloroetildimetilamină și, pe de altă parte, adăugând o cantitate catalitică de iodură de tetrabutilamoniu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₀H₄₁ClN₄O₄

- 35 [M+H]⁺ calculat: 677,2890

[M+H]⁺ măsurat: 677,2887

- Exemplul 61.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 40 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):**

Formula empirică: C₃₆H₃₂N₄O₅[M+H]⁺ calculat: 601,2445[M+H]⁺ măsurat: 601,2424

- Exemplul 62.** 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 45 **Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))**

%C=68,99(69,18);%H=5,89(5,64);%N=11,35(11,52)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

- 50 Formula empirică: C₃₅H₃₄FN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 608,2668[M+H]⁺ măsurat: 608,2640

- Exemplul 63.** 5-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

- 55

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=70,48(70,85);%H=5,67(5,32);%N=11,2(10,87)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈H₃₄ClN₅O₃

[M+H]⁺ calculat: 666,2242

[M+H]⁺ măsurat: 666,2235

Exemplul 64.

Clorhidrat de N,1,2-trimetil-N-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈H₄₀N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 661,3133

[M+H]⁺ măsurat: 661,3125

Exemplul 65.

Clorhidrat de 1,2-dimetil-N-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 723,3289

[M+H]⁺ măsurat: 723,3287

Exemplul 66.

4-metilfenil (4-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirol-2-il}-3-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}benzil)carbamate

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 32 folosind clorformiatul de 4-metilfenil în calitate de agent de acilare în Etapa D.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 657,3079

[M+H]⁺ măsurat: 657,3076

Exemplul 67.

Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=65,69(65,28);%H=5,38(5,77);%N=11,18(12,02);%Cl=5,61(5,07)

Exemplul 68.

5-(5-fluoro-4-hidroxi-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

O soluție 1N de tribromboran (1,3 echivalenți) în diclormetan se toarnă rapid, la temperatura ambiantă, într-o soluție de compus din Exemplul 62 în diclormetan. Această procedură se repetă de două ori pentru a încheia reacția în 5 ore. Amestecul de reacție se toarnă în etanol anhidru la 5°C. După agitare timp de 10 minute, se adaugă soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Amestecul se extrage cu diclormetan, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează la sec. Produsul brut obținut se purifică prin CLIP preparativă folosind apă, TFA și acetonitril în calitate de eluanți. pH-ul fracțiunilor corespunzătoare este ajustat la 12 cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, și apoi acetonitrilul este evaporat sub presiune redusă. Reziduul apos este extras cu diclormetan. Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă la sec pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₄H₃₂FN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 594,2511

[M+H]⁺ măsurat: 594,2517

Exemplul 69.

Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₄H₄₅N₇O₅

[M+H]⁺ calculat: 752,3555

[M+H]⁺ măsurat: 752,3552

Exemplul 70. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

5 Formula empirică: C₄₁H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 699,3289

[M+H]⁺ măsurat: 699,3293

Exemplul 71. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

10 Formula empirică: C₄₂H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculat: 723,3289

[M+H]⁺ măsurat: 723,3287

Exemplul 72. 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=68,90(69,17); %H=5,32(5,67); %N=11,40(11,52)

Exemplul 73. Diclорhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

25 Formula empirică: C₄₀H₃₉N₅O₆

[M+H]⁺ calculat: 686,2973

[M+H]⁺ măsurat: 686,2971

Exemplul 74. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

30 Formula empirică: C₃₉H₃₈ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 676,2685

[M+H]⁺ măsurat: 676,2684

Exemplul 75. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=60,12; 59,77; %H=4,92; 4,76; %N=10,79; 10,39; %Cl=4,55; 5,17

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

40 Formula empirică: C₃₉ H₃₇ F₃ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 743,2799

[M+H]⁺ măsurat: 742,2802

Exemplul 76. 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 77. *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 78. 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 79. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 80. *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 81. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general descris în Exemplul 1, folosind compusul din Prepararea 22 în etapa A. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare folosind soluție apoasă 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 703,3239

[M+H]⁺ măsurat: 703,3236

Exemplul 82. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind compusul din Prepararea 23 în Etapa A.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₉ H₄₀ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 689,3082

[M+H]⁺ măsurat: 689,3085

Exemplul 83. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 84. 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 85. *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 86. 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 87. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 88. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare cu ajutorul soluției apoase 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,97;66,15; %H=5,78;5,46; %N=10,26;10,24; %Cl=4,33;4,76

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₅ H₄₆ N₆ O₇

[M+H]⁺ calculat: 783,3501

[M+H]⁺ măsurat: 783,3502

Exemplul 89. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 90. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 91. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 92. Clorhidrat de 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Exemplul 1, folosind compuși din Preparările 20 și 3' în Etapa A și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare folosind soluție apoasă 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,99;65,61; %H=5,86;5,39; %N=11,37;11,43; %Cl=4,80;4,42

[M+H]⁺ măsurat: 703,3236

Exemplul 93. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,01;64,10; %H=5,90;5,63; %N=10,92;10,88; %Cl=4,61;4,70.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁ H₄₄ N₆ O₇

[M+H]⁺ calculat: 733,3344

[M+H]⁺ măsurat: 733,3345

Exemplul 94. Clorhidrat de 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele A-D din Exemplul 1, folosind compuși din Preparările 21 și 3' în Etapa A și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare folosind soluție apoasă 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,44;63,25; %H=5,59;5,09; %N=11,10;11,02; %Cl=4,68;4,74

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₄₁FN₆O₆

[M+H]⁺ calculat: 721,3144

[M+H]⁺ măsurat: 721,3147

Exemplul 95. Clorhidrat de 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 32 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=61,97;61,89; %H=5,33;5,04; %N=10,84;10,85; %Cl=4,57;4,55

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₀ H₄₀ F₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 739,3050

[M+H]⁺ măsurat: 739,3052

Exemplul 96. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: *N*-[4-terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(2-morfolinoetil)pirol-3-carboxamidă

Compusul obținut în Etapa E din Exemplul 99 este dizolvat în 6 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă iodură de sodiu (100 mg, 0,67 mmol), apoi morfolină (0,21 ml, 2,53 mmol), prin picurare. Amestecul de reacție se încălzește într-un flacon închis etanș la 90°C timp de 72 de ore. După răcire, soluția se evaporă la sec și reziduul se purifică prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetanul și metanolul în calitate de eluanți. Produsul preconizat este obținut sub formă de spumă.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,7-7,45 (4 bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,4 (m, 2 H), 7,1-6,9 (4 bs, 1 H), 7-6,8 (4 m, 2 H), 6,75/6,48 (d+bs, 2 H), 6,1 (4 bs, 2 H), 5,25-4,7 (4 bs, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,9/4,65/3,8 (3 m, 1 H), 3,75 (4 s, 3 H), 3,5 (bs, 4 H), 3-2 (m, 10 H), 2,41/2,3 (2 bs, 3 H), 1,02/0,95/0,78 (3 bd, 3 H), 0,88 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1626 δ >C=O amide

Etapa B: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa D din Exemplul 1. Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 703,3239

[M+H]⁺ măsurat: 703,3238

Exemplul 97. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Exemplul 96 înlocuind compusul din Prepararea 1" cu cel din Prepararea 2".

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,61;68,12; %H=5,89;5,23; %N=7,62;7,54; %Cl=4,82;4,66

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₂ H₄₂ N₄ O₆

[M+H]⁺ calculat: 699,3177

[M+H]⁺ măsurat: 699,3173

Exemplul 98. Clorhidrat de 1-[2-dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Exemplul 27 înlocuind compusul din Prepararea 1" cu cel din Prepararea 2". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=69,30;69,20; %H=5,96;5,48; %N=8,08;8,08; %Cl=5,11;5,03

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₀ H₄₀ N₄ O₅

[M+H]⁺ calculat: 657,3071

[M+H]⁺ măsurat: 657,3066

Exemplul 99. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Etapă A: 1-(2-benziloxietil)-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirol-3-carboxilat de etil

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa A din Exemplul 1 înlocuind compusul din Prepararea 1 cu cel din Prepararea 19.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,35-6,95 (m, 9 H), 7-6,8 (mai mulți s, 2 H), 6,35-5,85 (mai mulți s, 1 H), 6,15 (mai mulți s, 2 H), 5,15-3,5 (mai mulți m, 4 H), 4,9/4,7/3,95 (mai mulți m, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,1-2,35 (mai mulți m, 2 H), 2,5-2,2 (mai mulți s, 3 H), 1,25-1,1 (mai mulți m, 3 H), 1,05-0,7 (mai mulți d, 3 H)

Etapă B: Acidul 1-(2-benziloxietil)-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirol-3-carboxilic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa B din Exemplul 1.

IR (ATR) cm⁻¹: 3000-2500 ν -OH, 1675-1625 ν -C=O acid carboxilic acid + amidă

Etapă C: 1-(2-benziloxietil)-*N*-[4-terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa C din Exemplul 1.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,7-7,5 (mai mulți s, 1 H), 7,35-6,5 (mai mulți m, 11 H), 7,1-6,9 (mai mulți s, 1 H), 6,95-6,5 (mai mulți s, 2 H), 6,8/6,5 (m, 2 H), 6,05 (mai mulți s, 2 H), 5,25-4,7 (mai mulți s, 1 H), 5,1-3,6 (mai mulți m, 4 H), 4,85/4,6/3,75 (mai mulți m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 3,7 (2xs, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,05-2,4 (mai mulți m, 2 H), 2,4-2,25 (mai mulți s, 3 H), 1-0,75 (mai mulți d, 3 H), 0,9 (mai mulți s, 9 H), 0,1 (mai mulți s, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1629 ν >C=O amide

Etapă D: *N*-[4-terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirol-3-carboxamidă

Intr-un reactor de hidrogenare, compusul din etapa precedentă este dizolvat în 30 ml de metanol. Soluția este degazată prin barbotarea argonului, și se adaugă paladiu-pe-carbon de 10% (550 mg). Suspensia rezultată se agită sub presiune de 1 bar de hidrogen timp de 15 ore, și apoi este trecută printr-un filtru Whatman®. Catalizatorul se clătește cu metanol și filtratul se evaporă sub vid. Reziduul astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și metanol în calitate de eluanți. Produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H (500 MHz, piridină-d₅) δ ppm: 7,7-7,4 (4 s, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,8 (4 s, 1 H), 7-6,7 (m, 2 H), 6,9-6,4 (m, 2 H), 6,8-6,4 (4 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,2/5/4,7 (4 s, 1 H), 5,15-3,9 (8 d, 2 H), 4,9-4,8 (m, 1 H), 4,9/4,7/3,85 (3 m, 1 H), 3,9-3,7 (m, 2 H), 3,75 (2 s, 3 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,4-2,3 (4 s, 3 H), 1,05/0,95/0,75 (4 d, 3 H), 0,85 (bs, 9 H), 0,15-0 (m, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 3346 ν -OH alcool primar, 1621 ν -C=O amide

Etapă E: 2-[3-[[4-terț-butil(dimetil)silil]oxifenil](1-metil-1*H*-pirazol-4-yl)carbamoil]-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-pirol-1-il]etil metansulfonat

Compusul din etapa precedentă (2,37 g, 3,17 mmol) este dizolvat în 30 ml de tetrahidrofuran. Amestecul de reacție este răcit până la 0°C și se adaugă succesiv trietilamină (1,8 ml, 13,9 mmol) și, prin picurare, clorură de metansulfonil (0,40 ml, 5,17 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 2 ore la 0°C. Amestecul de reacție se toarnă apoi în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage de 3 ori cu acetat de etil. Faza organică se spală de 3 ori cu saramură, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și apoi se evaporă la sec. Reziduul obținut după evaporare se folosește fără purificare în etapa următoare.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,7-7,45 (mai mulți s, 1 H), 7,25-6,4 (m, 8 H), 7,1-6,9 (mai mulți s, 1 H), 6,95-6,65 (mai mulți s, 2 H), 6,1 (mai mulți s, 2 H), 5,2-4,6 (mai mulți s, 1 H), 5,05-3,75 (mai mulți d, 2 H), 4,9/4,6/3,9/3,8 (mai mulți m, 1 H), 4,3-4,05 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,75/3,7 (2 s, 3 H), 3,05-2,5 (mai mulți m, 2 H), 3 (mai mulți s, 3 H), 2,45-2,3 (mai mulți s, 3 H), 1,05-0,75 (mai mulți d, 3 H), 0,9 (mai mulți s, 9 H), 0,1 (mai mulți s, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1626 ν -C=O, 1349 ν -SO₂, 1249 δ -CH₃, 1172 ν -SO₂

Etapa F: *N*-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirol-3-carboxamidă

Compusul din etapa precedentă (1,33 mg, 1,61 mmol) este dizolvat în 6 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă iodură de sodiu (100 mg, 0,67 mmol), apoi dimetilamină (0,172 g, 1,932 mmol), prin picurare. Amestecul de reacție se încălzește într-un flacon închis etanș la 60°C timp de 36 de ore. După răcire, acesta se evaporă la sec și se purifică prin cromatografie pe gel de silice folosind diclormetan și amoniac-in-metanol în calitate de eluanți. Produsul preconizat este obținut sub formă de spumă.

RMN ¹H (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7,7-7,45 (4 bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,9 (4 bs, 1 H), 7-6,7 (4 m, 2 H), 7/6,45 (2 m, 2 H), 6,8/6,45 (2 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,22/5,05/4,7 (4 bs, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,91/4,65/3,9 (3 m, 1 H), 3,75 (2 bs, 3 H), 3,7 (m, 2 H), 3,2 (bs, 3 H), 3-2 (m, 2 H), 2,7-2 (ml, 6 H), 2,7-2 (m, 3 H), 2,45/2,35 (2 bs, 3 H), 1,05/0,95/0,8 (3 bd, 3 H), 0,9 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1628 (braț) δ -C=O amide

Etapa G: *N*-(4-hidroxifenil)-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa D din Exemplul 1. Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența 1M de HCl în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

IR (ATR) cm⁻¹: 2000 to 3500 ν -NH⁺/OH, 1615 ν >C=O amides, 1237-1161 δ >C-O-C<, 745 ν >CH-Ar

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺):

Formula empirică: C₄₀ H₄₄ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 705,3395

[M+H]⁺ măsurat: 705,3391

Exemplul 100. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare cu ajutorul soluției apoase 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,23;64,31; %H=5,80;5,43; %N=11,52;11,46; %Cl=4,86;4,95

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺):

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 693,3195

[M+H]⁺ măsurat: 693,3194

Exemplul 101. Clorhidrat de 5-(4-fluoro-5-metoxi-2-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 27 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 1'' în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,23;63,12; %H=5,80;5,20; %N=11,52;11,38. %Cl=4,86;5,03

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/HR, ESI⁻/LR):

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 693,3195

[M+H]⁺ măsurat: 693,3195

Exemplul 102. Triclorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₃ H₄₄ Cl N₇ O₃[M+H]⁺ calculat: 742,3267[M+H]⁺ măsurat: 742,3268

5 **Exemplul 103.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

10 **Exemplul 104.** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 105. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

15 **Exemplul 106.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare, înțelegându-se că Etapa D nu este realizată. Produsul preconizat este obținut sub formă de bază liberă.

20 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=70.72:69.77; %H=5.79:5.96; %N=11.78:11.43

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃[M+H]⁺ calculat: 713,3001

25 [M+H]⁺ măsurat: 713,2998

Exemplul 107. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

30 **Exemplul 108.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea Prepararea 3') în Etapa A, și compusul din Prepararea 19" în Etapa C. Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,95:65,09; %H=5,45:5,20; %N=11,36:11,26; %Cl=4,79:4,62

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

40 Formula empirică: C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 703,2794[M+H]⁺ măsurat: 703,2789

45 **Exemplul 109.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(6-cianopiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 23" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

50 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/ HR, ESI/-FIA):**

Formula empirică: C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄[M+H]⁺ calculat: 701,2638[M+H]⁺ măsurat: 701,2639

55 **Exemplul 110.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-cianopiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,13;65,72; %H=5,19;4,76; %N=11,39;12,04; %Cl=4,81;4,45

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 701,2638

[M+H]⁺ măsurat: 701,2643

Exemplul 111.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 112.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[2-dimetilamino]piridin-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 113.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 114.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 115.

Diclorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(9aS)-hexahidropirazinol[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 7' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=61,01;60,17; %H=5,74;5,09; %N=12,15;12,02; %Cl=8,78;9,81

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculat: 734,3216

[M+H]⁺ măsurat: 734,3220

Exemplul 116.

Diclorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(9aR)-hexahidropirazinol[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 9' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=61,01;61,90; %H=5,74;5,65; %N=12,15;12,14; %Cl=13,15;11,51

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculat: 734,3216

[M+H]⁺ măsurat: 734,3218

Exemplul 117.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 118.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 119.

5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 120. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 121. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 122. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 28" în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68.12;67.94; %H=5.86;5.77; %N=11.92;11.65

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 705,2951

[M+H]⁺ măsurat: 705,2952

Exemplul 123. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 124. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 125. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 126. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 26" în Etapa C.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 721,2900

[M+H]⁺ măsurat: 721,2902

Exemplul 127. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 22" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,81;63,63; %H=5,75;5,74; %N=10,89;10,71; %Cl=4,59;4,52

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₁ H₄₃ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 735,3056

[M+H]⁺ măsurat: 735,3061

Exemplul 128. 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 129. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 106 ca materie primă, înțelegându-se că produsul nu este supus unei etape de transformare în sare.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=70.53:70.51; %H=6.06:5.81; %N=11.75:11.71

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA):

Formula empirică: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculat: 715,3158

[M+H]⁺ măsurat: 715,3159

Exemplul 130. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 131. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 132. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 133. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 134. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 135. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 136. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 137. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 138. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 139. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 140. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 141. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 142. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 143. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 144. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

- Exemplul 145.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 5 **Exemplul 146.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 147.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 10 **Exemplul 148.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 149.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 15 **Exemplul 150.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 151.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 20 **Exemplul 152.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 25 **Exemplul 153.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 154.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 30 **Exemplul 155.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 156.** 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 35 **Exemplul 157.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- 40 **Exemplul 158.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 159.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- 45 **Exemplul 160.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 161.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- 50 **Exemplul 162.** 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 163. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 164. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 165. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 166. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 167. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 168. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 169. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 170. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 171. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 172. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 173. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 174. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 175. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 176. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 177. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 178. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 179. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 180. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 181. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 182. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 183. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 184. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 185. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 186. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 187. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 188. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 189. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 190. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 191. 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 192. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 193. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 194. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 195. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 196. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 197. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 198. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 199. 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-

hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 200. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 201. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 202. 5-(2-[[*(3S)*]-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 203. 5-(2-[[*(3S)*]-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 204. 5-(2-[[*(3S)*]-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 205. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 206. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 207. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 8' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/FIA/HR, ESI⁺/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 691,2794

[M+H]⁺ măsurat: 691,2796

Exemplul 208. 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*]-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 209. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare cu ajutorul soluției apoase 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,27;66,84; %H=5,69;5,15; %N=10,78;10,71; %Cl=4,55;4,46

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/FIA):

Formula empirică: C₄₃ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 743,3352

[M+H]⁺ măsurat: 743,3353

Exemplul 210. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapă A: 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind compusul din Prepararea 14 și (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea Prepararea 3') în Etapa A, și compusul din Prepararea 11" în Etapa C.

Etapă B: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 pornind de la compusul din etapa precedentă, înțelegându-se că produsul este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține produsul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=60,12;59,77; %H=4,92;4,76; %N=10,79;10,39; %Cl=4,55;5,17

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 657,3071

[M+H]⁺ măsurat: 657,3066

Exemplul 211. 5-(4-fluoro-5-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 212. 5-(4-fluoro-5-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 213. N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 214. Clorhidrat de N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 28" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,24;66,53; %H=5,84;5,39; %N=10,59;10,92; %Cl=4,89;5,68

Exemplul 215. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 216. N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 217. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 218. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 219. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 220. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 221. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 222. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 223. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 224. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 225. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 226. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 227. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 228. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 229. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 230. Clorhidrat de N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 19' în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,43;67,09; %H=5,57;5,21; %N=11,62;11,48; %Cl=4,90;4,75

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₀H₃₉FN₆O₄

[M+H]⁺ calculat: 687,3097

[M+H]⁺ măsurat: 687,3073

Exemplul 231. 5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 232. 5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 233. 5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 234. 5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 235. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 236. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 237. 1-etil-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 238. 1-etil-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 239. 1-etil-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 240. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 241. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 242. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 243. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 244. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 245. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 246. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 247. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 248. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 249. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 250. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 251. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 252. 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 253. 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

5 **Exemplul 254.** 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 255. 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

10 **Exemplul 256.** 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

15 **Exemplul 257.** 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 258. 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

20 **Exemplul 259.** 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 260. 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

25 **Exemplul 261.** 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

30 **Exemplul 262.** 5-(5-fluoro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 263. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

35 **Exemplul 264.** 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 265. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirol-3-carboxamidă

40 **Exemplul 266.** 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

45 **Exemplul 267.** 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 268. 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

50 **Exemplul 269.** 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 270. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

- Exemplul 271.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 272.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 273.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 274.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 275.** 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 276.** 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 277.** 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 278.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 279.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 280.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 281.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 282.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 283.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 284.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 285.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 286.** 5-(5-fluoro-2-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 287.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 288.** 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 289. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 290. 5-(2-[[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 291. 5-(2-[[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 292. 5-(2-[[(3S)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 293. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 294. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 295. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 296. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 297. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 298. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 299. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 300. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 301. 5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 302. 5-(2-[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 303. 5-(2-[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 304. 5-(2-[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 305. 5-(2-[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 306. 5-(2-[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 307. 5-(2-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 308. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 309. 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 310. N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 311. N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 312. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 313. N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 314. N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 315. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 316. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 317. N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 318. 1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 319. 1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 320. N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 321. N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 322. N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 323. N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 324. N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 325. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 326. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 327. *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 328. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 329. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 330. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 331. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 332. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 333. 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 334. 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 335. *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 336. *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 337. 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 338. 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 339. 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 340. 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 341. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 342. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 343. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 344. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 345. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 346. 1-[2-dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 347. 1-[2-dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 348. 1-[2-dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 349. *N*-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino)etil]-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 350. *N*-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino)etil]-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 351. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 352. 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 353. *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 354. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 355. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 356. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 357. 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 358. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 88 ca material inițial, înțelegându-se că produsul este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare în soluție apoasă 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, produsul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,80;64,71; %H=6,01;5,74; %N=10,23;10,03; %Cl=4,32;6,47

*Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):*Formula empirică: C₄₅ H₄₈ N₆ O₇[M+H]⁺ calculat: 785,3657[M+H]⁺ măsurat: 785,3658

- 5 **Exemplul 359.** *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 360.** *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 10 **Exemplul 361.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 362.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 15 **Exemplul 363.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 364.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 20 **Exemplul 365.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 25 **Exemplul 366.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 367.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 30 **Exemplul 368.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 35 **Exemplul 369.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 370.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 40 **Exemplul 371.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 372.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 45 **Exemplul 373.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 50 **Exemplul 374.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- Exemplul 375.** 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă
- 55

Exemplul 376. 5-(6-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 377. 5-(6-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 378. 5-(6-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 379. 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 380. 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 381. 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 382. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 383. N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 384. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,28;67,73; %H=5,65;5,30; %N=10,06;9,41; %Cl=5,09;5,79

Exemplul 385. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 713,3253

[M+H]⁺ măsurat: 713,3272

Exemplul 386. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-5-[5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]fenil]-N-(5-ciano-1,2-dimetil-pirol-3-il)-1,2-dimetil-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C.

IR: ν -CN-: 2210 cm⁻¹; ν -C=O-: 1631 cm⁻¹

Etapa B: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din Etapa A este deprotejat în conformitate cu protocolul descris în Etapa D din Exemplul 1. Produsul astfel obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține produsul preconizat.

RMN ¹H (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 11,2 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (bs, 1 H), 5,26 (s, 1 H),

5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H), 4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,34;65,50; %H=5,62;5,15; %N=11,15;10,84; %Cl=4,70;4,44

5 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):**

Formula empirică: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 717,2952

[M+H]⁺ măsurat: 717,2951

10 **Exemplul 387.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,62;66,36; %H=5,59;5,62; %N=10,84;10,72; %Cl=4,57;4,55

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

15 Formula empirică: C₄₃ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 739,3239

[M+H]⁺ măsurat: 739,3241

20 **Exemplul 388.** Diclorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 71 ca material inițial, înțelegându-se că produsul este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

25 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=62,73;62,96; %H=5,64;4,95; %N=10,45;10,32; %Cl=13,23;12,91

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 731,3107

30 [M+H]⁺ măsurat: 731,3111

Exemplul 389. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

35 Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare cu ajutorul soluției apoase de HCl 0,1M. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,88;66,28; %H=5,53;5,15; %N=10,98;10,95; %Cl=4,63;4,47

40 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):**

Formula empirică: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 729,2951

[M+H]⁺ măsurat: 729,2954

45 **Exemplul 390.** 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare, înțelegându-se că Etapa D nu este realizată. Produsul preconizat este obținut sub formă de bază liberă.

50 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=70,72;69,77; %H=5,79;5,96; %N=11,78;11,43

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculat: 713,3001

55 [M+H]⁺ măsurat: 713,2998

Exemplul 391. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

5 %C=65,88;65,69; %H=5,33;4,87; %N=10,98;10,86; %Cl=4,63;4,51

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA):

Formula empirică: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 729,2951

[M+H]⁺ măsurat: 729,2953

10 **Exemplul 392.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,19;68,33; %H=6,00;5,49; %N=10,78;10,71; %Cl=4,55;4,46; %Cl = 9,58;9,78

15 *Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA):*

Formula empirică: C₄₂ H₄₃ Cl N₄ O₄

[M+H]⁺ calculat: 703,3046

[M+H]⁺ măsurat: 703,3042

20 **Exemplul 393.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA):

Formula empirică: C₄₄ H₄₅ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 757,3264

25 [M+H]⁺ măsurat: 757,3263

Exemplul 394. 5-(5-cloro-2-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

30 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 393 ca material inițial, înțelegându-se că produsul nu este supus unei etape de transformare în sare.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=69.60;69.56; %H=6.21;6.24; %N=11.07;11.08

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA):

35 Formula empirică: C₄₄ H₄₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 759,3420

[M+H]⁺ măsurat: 759,3422

40 **Exemplul 395.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-ciano-4-metoxifenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu protocolul general din Exemplul 1 folosind Preparările corespunzătoare. Produsul obținut este dizolvat, la sfârșit, în acetonitril și transformat în sare cu ajutorul soluției apoase 0,1M de HCl. După o etapă de liofilizare, compusul preconizat este obținut sub formă de solid.

45 *Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):*

Formula empirică: C₄₂ H₄₀ Cl N₅ O₅

[M+H]⁺ calculat: 730,2791

[M+H]⁺ măsurat: 730,2790

50 **Exemplul 396.** Clorhidrat de N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

55 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 11 și (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin (a se vedea Prepararea 3') în Etapa A, și compusul din Prepararea 20' în Etapa C. Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,79;65,43; %H=5,39;5,19; %N=11,31;11,21; %Cl=4,77;4,34

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₃₉ H₃₉ F N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 707,2988

[M+H]⁺ măsurat: 707,2988

Exemplul 397. 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 707,2743

[M+H]⁺ măsurat: 707,2746

Exemplul 398. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-cianofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,85;66,75; %H=5,34;5,42; %N=9,51;9,73; %Cl=9,62;9,67; %Cl=4,81;4,71

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI/-FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₃₈ Cl N₅ O₄

[M+H]⁺ calculat: 700,2685

[M+H]⁺ măsurat: 700,2686

Exemplul 399. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-fluoro-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (a se vedea Prepararea 3') în Etapa A, și compusul din Prepararea 20" în Etapa C. Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=62,21;61,32; %H=5,36;5,18; %N=11,46;11,14; %Cl=9,66;10,16; %Cl=4,83;5,23

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI/-FIA):

Formula empirică: C₃₈ H₃₈ Cl F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 697,2700

[M+H]⁺ măsurat: 697,2704

Exemplul 400. Clorhidrat de 2-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](4-hidroxifenil)amino]piridină-4-carboxilat de metil

Compusul din titlu este un produs secundar care se formează în cursul sintezei din Exemplul 110 (în etapa finală înainte de etapa de transformare în sare) din cauza hidrolizei funcției nitril într-o funcție de ester metilic. Compusul este separat de cel din Exemplul 110 prin cromatografie pe gel de silice într-un amestec de metanol și diclormetan.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,90;64,43; %H=5,36;5,01; %N=9,09;9,34; %Cl=4,60;4,46

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-HR și ESI/-LR):

Formula empirică: C₄₁ H₄₀ Cl N₅ O₆

[M+H]⁺ calculat: 734,2740

[M+H]⁺ măsurat: 734,2743

Exemplul 401. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,25;64,23; %H=5,07;4,71; %N=9,28;9,36; %Cl=9,40;9,59; %Cl=4,70;4,50

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/ HR, ESI/-FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₃₇ Cl F N₅ O₄

[M+H]⁺ calculat: 718,2591

[M+H]⁺ măsurat: 718,2593

Exemplul 402. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{1-[(3S sau R)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

5 %C=65,20;65,92; %H=5,87;5,78; %N=11,13;10,36; %Cl=4,69;4,79)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 719,3359

[M+H]⁺ măsurat: 719,3362

10 **Exemplul 403.** Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{1-[(3R sau S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

15 %C=65,20;66,04; %H=5,87;5,87; %N=11,13;10,62; %Cl=4,69;4,76

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 719,3359

[M+H]⁺ măsurat: 719,3350

20 Compușii din Exemplele 402 și 403 sunt obținuți în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 22" în Etapa C. Diastereoizomerii obținuți sunt separați prin cromatografia chirală și apoi sunt transformați în sare și liofilizați precum este descris în procedeul general pentru a se obține compușii din titlu.

25 **Exemplul 404.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-cianopirimidin-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Exemplul 405. Diclorhidrat 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(piridazin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

30 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și amina corespunzătoare în Etapa C, înțelegându-se că Etapa D nu este realizată. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

35 Formula empirică: C₄₀ H₃₉ Cl N₈ O₃

[M+H]⁺ calculat: 715,2906

[M+H]⁺ măsurat: 715,2909

40 **Exemplul 406.** Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 25 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

45 *Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)*

%C=68,46;68,27; %H=6,03;5,12; %N=11,68;11,75; %Cl=4,93;4,73

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₄₂ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 683,3340

50 [M+H]⁺ măsurat: 683,3334

Exemplul 407. Clorhidrat de N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

55 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 12 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 20" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,23;63,94; %H=5,80;5,00; %N=11,52;11,56; %Cl=4,86;4,99

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

5 [M+H]⁺ calculat: 693,3195

[M+H]⁺ măsurat: 693,3191

Exemplul 408. Clorhidrat de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

10 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 12 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

15 %C=67,32;67,30; %H=6,05;5,28; %N=11,22;11,15; %Cl=4,73;4,59

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-/FIA/HR și ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 713,3446

[M+H]⁺ măsurat: 713,3443

20 **Exemplul 409.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

25 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 25 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 11" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,98;68,95; %H=5,93;4,76; %N=11,49;11,43

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

30 Formula empirică: C₄₂ H₄₂ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 695,3340

[M+H]⁺ măsurat: 695,3341

35 **Exemplul 410.** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 409 ca material inițial. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și ESI-/FIA):

40 Formula empirică: C₄₂ H₄₄ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 697,3497

[M+H]⁺ măsurat: 697,3497

45 **Exemplul 411.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 96 folosind acidul din Prepararea 30, compusul din Prepararea 1' și compusul din Prepararea 1". Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

50 *Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):*

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 693,2951

[M+H]⁺ măsurat: 693,2947

Exemplul 412. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

5 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 6' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,06;65,61; %H=5,93;5,22; %N=10,75;10,69; %Cl=4,53;4,68

10 *Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):*

Formula empirică: C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 745,3264

[M+H]⁺ măsurat: 745,3260

15 **Exemplul 413.** Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

20 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 13 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,44;66,40; %H=5,83;4,84; %N=10,81;10,79; %Cl=4,56;4,22

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

25 Formula empirică: C₄₃ H₄₄ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 741,3395

[M+H]⁺ măsurat: 741,3397

30 **Exemplul 414.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(5-metil-5H-pirol[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

35 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

35 %C=64,23;64,38; %H=5,39;5,25; %N=12,79;12,62; %Cl=4,62;4,39

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculat: 730,2903

[M+H]⁺ măsurat: 730,2904

40 **Exemplul 415.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirol-3-carboxamidă

45 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 3 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,95;65,14; %H=5,45;5,34; %N=11,36;11,36; %Cl=4,79;4,67

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/FIA/HR, ESI-/FIA):

50 Formula empirică: C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 703,2794

[M+H]⁺ măsurat: 703,2795

55 **Exemplul 416.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 25" în Etapa

C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,51;63,41; %H=5,63;5,42; %N=11,69;11,61; %Cl=4,93;4,85

5 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):**

Formula empirică: C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 682,2982

[M+H]⁺ măsurat: 682,2986

10 **Exemplul 417.** Clorhidrat de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxfenil)-5-(4-metoxi-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 31 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,32;67,56; %H=6,05;5,84; %N=11,22;11,21; %Cl=4,73;4,71

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

20 [M+H]⁺ calculat: 713,3446

[M+H]⁺ măsurat: 713,3446

Exemplul 418. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxfenil)-5-(4-metoxi-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă

25 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 31 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

30 %C=65,86;65,51; %H=6,09;6,09; %N=11,82;11,73; %Cl=4,98;5,14

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₄₂ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 675,3289

[M+H]⁺ măsurat: 675,3286

35 **Exemplul 419.** Clorhidrat de *N*-(3-cianofenil)-5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxfenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

40 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 41" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₃₈FN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 684,2988

45 [M+H]⁺ măsurat: 684,2975

Exemplul 420. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxfenil)-1,2-dimetil-*N*-[1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

50 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 25" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈D₃H₃₆FN₆O₄

55 [M+H]⁺ calculat: 666,3285

[M+H]⁺ măsurat: 666,3265

Exemplul 421. Clorhidrat de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-
hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
5 din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa
C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general
pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

10 [M+H]⁺ calculat: 701,3246

[M+H]⁺ măsurat: 701,3282

Exemplul 422. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-
4-il)-5-(2- $\{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil\}$ fenil)-1*H*-
pirol-3-carboxamidă

15 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
din Prepararea 25 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa
C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general
pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

20 %C=67,00;67,47; %H=6,07;5,54; %N=12,34;12,46; %Cl=5,20;4,58

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/FIA/HR, ESI⁻/FIA):

Formula empirică: C₃₈ H₄₀ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 645,3184

[M+H]⁺ măsurat: 645,3182

25 **Exemplul 423.** Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2- $\{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4$ -
dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-[1-(oxetan-3-il)-
1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirol-3-carboxamidă

30 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 26" în Etapa
C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68.17;67.82; %H=5.86;5.97; %N=11.92;11.48

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₀H₄₁FN₆O₅

35 [M+H]⁺ calculat: 705,3202

[M+H]⁺ măsurat: 705,3207

Exemplul 424. Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-
dimetil-5-(2- $\{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil\}$ fenil)-1*H*-
pirol-3-carboxamidă

40 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
din Prepararea 25 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 12" în
Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul
general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

45 %C=66,05;65,63; %H=5,83;5,45; %N=11,85;11,93; %Cl=5,00;4,91

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI⁺/FIA/HR, ESI⁻/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₄₀ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 673,3133

[M+H]⁺ măsurat: 673,3129

50 **Exemplul 425.** Clorhidrat de *N*-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-(5-fluoro-2- $\{[(3*S*)-3$ -
(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-
dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă

55 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul
din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C.
Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general
pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,25;66,55; %H=5,51;5,28; %N=9,33;8,55; %Cl=4,73;4,67

Exemplul 426. 5-(5-fluoro-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 12" în Etapa C.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₃₉H₃₉FN₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 691,3038

[M+H]⁺ măsurat: 691,3060

Exemplul 427. Clorhidrat de N-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-(5-fluoro-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,24;66,41; %H=5,51;5,35; %N=9,33;8,97; %Cl=4,73;4,81

Exemplul 428. Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-5-(4-fluoro-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 26 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,79;66,97; %H=5,74;5,36; %N=11,40;11,45; %Cl=4,81;4,53

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₁H₄₁FN₆O₄

[M+H]⁺ calculat: 701,3246

[M+H]⁺ măsurat: 701,3245

Exemplul 429. Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-5-(4-fluoro-5-metoxi-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 27 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,75;65,43; %H=5,78;5,57; %N=10,95;10,81; %Cl=4,62;4,54

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₂H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 731,3352

[M+H]⁺ măsurat: 731,3351

Exemplul 430. 5-(5-cloro-2-[[3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină racemică în Etapa A, și compusul din Prepararea 11" în Etapa C.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₃₈H₃₁ClF₃N₅O₃

[M+H]⁺ calculat: 698,2140

[M+H]⁺ măsurat: 698,2144

Exemplul 431. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,19;64,37; %H=5,80;5,18; %N=11,52;11,55; %Cl=4,86;4,68

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 693,2951

[M+H]⁺ măsurat: 693,2952

și

Exemplul 432. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,19;64,43; %H=5,80;5,22; %N=11,52;11,60; %Cl=4,86;4,66

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 693,2951

[M+H]⁺ măsurat: 693,2953

Compușii din Exemplele 431 și 432 sunt obținuți în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amestecul din Prepararea 27" în Etapa C. La sfârșitul Etapei D, izomerii se separă prin CLIP preparativă folosind acetonitril și apă-TFA în calitate de eluanți. După evaporarea solventului și neutralizare cu bicarbonat de sodiu, produsele sunt supuse unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obțin produsele din titlu.

Exemplul 433. Clorhidrat de N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 25 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 19" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68,12;68,29; %H=5,86;5,40; %N=11,92;12,05; %Cl=5,03;4,92

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₀ H₄₀ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 669,3184

[M+H]⁺ măsurat: 669,3184

Exemplul 434. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul descris în Etapa B din Exemplul 49 folosind Exemplul 385 în calitate de material inițial. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,15;68,03; %H=5,90;5,50; %N=11,19;10,59; %Cl=4,72;5,55

Exemplul 435. Clorhidrat de N-(4-cianopiridin-2-il)-5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 14 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₁ H₃₉ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 715,3039

[M+H]⁺ măsurat: 715,3040

Exemplul 436. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-cianotiofen-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,07;63,09; %H=5,02;4,78; %N=9,43;9,35; %S=4,32;4,09; %Cl=4,77;4,59

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI+/-FIA):

Formula empirică: C₃₉ H₃₆ Cl N₅ O₄ S

[M+H]⁺ calculat: 706,2249;

[M+H]⁺ măsurat: 706,2250

Exemplul 437. Clorhidrat de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₃₇F₂N₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 702,2894

[M+H]⁺ măsurat: 702,2886

Exemplul 438. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(pirazin-2-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,95;63,96; %H=5,37;5,17; %N=11,78;11,61; %Cl=4,97;4,57

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₈ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 677,2638

[M+H]⁺ măsurat: 677,2639

Exemplul 439. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 14 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 12" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS, ESI-/FIA):

Formula empirică: C₄₀ H₄₁ F N₆ O₆

[M+H]⁺ calculat: 721,3144

[M+H]⁺ măsurat: 721,3144

Exemplul 440. Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 14 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,75;65,98; %H=5,78;5,50; %N=10,95;10,87; %Cl=4,62;4,42

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):Formula empirică: C₄₂ H₄₃ F N₆ O₅[M+H]⁺ calculat: 731,3352[M+H]⁺ măsurat: 731,3353

5 **Exemplul 441.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

10 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 29" în Etapa C, înțelegându-se că Etapa D nu este realizată. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,75;66,44; %H=5,74;5,59; %N=11,39;11,45; %Cl=4,81;4,43

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):15 Formula empirică: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₃[M+H]⁺ calculat: 701,3001[M+H]⁺ măsurat: 701,2998

20 **Exemplul 442.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-cianotiofen-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 42" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

25 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=63,07;63,14; %H=5,02;4,87; %N=9,43;9,41; %S=4,32;4,24; %Cl=4,77;4,57

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):Formula empirică: C₃₉ H₃₆ Cl N₅ O₄ S[M+H]⁺ calculat: 706,224930 [M+H]⁺ măsurat: 706,2252

Exemplul 443. 5-(5-fluoro-4-hidroxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

35 **Etapa A:** 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1 (Etapile A - C), folosind acidul din Prepararea 28 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 30" în Etapa C.

40 **Etapa B:** 5-(5-fluoro-4-hidroxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

45 La o soluție de compus din Etapa A (1 g; 1,37 mmol) în diclormetan anhidru (10 ml) se adaugă, prin picurare, la 0°C, o soluție 1M de tribromură de bor în diclormetan (1,8 ml; 1,8 mmol). După agitare timp de 15 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se toarnă prin picurare într-o soluție de etanol (15 ml) la -10°C. După agitare timp de o oră, se adaugă soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, și amestecul de reacție se extrage cu diclormetan. După uscare pe MgSO₄, reziduul se purifică pe o coloană de gel de silice, folosind un amestec de diclormetan și metanol în calitate de eluanți pentru a se obține produsul preconizat.

50 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):**Formula empirică: C₄₂ H₄₁ F N₆ O₄[M+H]⁺ calculat: 713,3246[M+H]⁺ măsurat: 713,3244

55 **Exemplul 444.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(5-metoxipirazin-2-il)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C.

Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=62,99;62,72; %H=5,42;5,24; %N=11,30;11,19; %Cl=4,77;4,67

5 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):**

Formula empirică: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 707,2743

[M+H]⁺ măsurat: 707,2747

10 **Exemplul 445.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[trideuteriometil]-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Etapa A: 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

15 Intermediarul este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 31" în Etapa C.

Etapa B: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

20 Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapa B din Exemplul 49, înțelegându-se că produsul este supus apoi unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține produsul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,45;65,33; %H=5,78;5,59; %N=10,90;10,82; %Cl=4,60;4,28

25 **Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):**

Formula empirică: C₄₂ H₄₀ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 734,3295

[M+H]⁺ măsurat: 734,3300

30 **Exemplul 446.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-fluoropirazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

35 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=62,28;62,16; %H=5,10;4,97; %N=11,04;11,35; %Cl=4,85;4,48

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₈ H₃₆ Cl F N₆ O₄

40 [M+H]⁺ calculat: 695,2543

[M+H]⁺ măsurat: 695,2545

Exemplul 447. Clorhidrat de 5-(4-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

45 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 26 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

50 %C=65,28;65,27; %H=5,77;5,51; %N=12,02;1,90; %Cl=5,07;4,74

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₈ H₃₉ F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 663,3090

[M+H]⁺ măsurat: 663,3084

Exemplul 448. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-[5-ciano-1-(trideuteriometil)-1H-pirol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 32" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,69;64,23; %H=5,45;5,47; %N=11,32;11,16; %Cl=4,77;4,56

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₀ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 706,2982

[M+H]⁺ măsurat: 706,2985

Exemplul 449. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-[5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1H-pirol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 33" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,07;64,55; %H=5,62;5,51; %N=11,11;10,98; %Cl=4,68;4,58

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₁ H₃₈ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 720,3139

[M+H]⁺ măsurat: 720,3143

Exemplul 450. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 34" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,24;62,62; %H=5,31;5,09; %N=13,24;13,04; %Cl=4,79;4,37

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₉ H₃₈ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculat: 704,2747

[M+H]⁺ măsurat: 704,2747

Exemplul 451. Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 17" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,64;66,28; %H=5,51;5,45; %N=13,07;12,17; %Cl=4,73;5,51

Exemplul 452. Clorhidrat de N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,68;64,77; %H=5,94;5,55; %N=11,78;10,69; %Cl=4,97;6,48

și

Exemplul 453. Clorhidrat de N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,68;65,43; %H=5,94;5,62; %N=11,78;10,95; %Cl=4,97;5,60

Compușii din Exemplele 452 și 453 sunt obținuți în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amestecul din Prepararea 27" în Etapa C. La sfârșitul Etapei D, izomerii se separă prin CLIP preparativă folosind acetonitril și apă-TFA în calitate de eluanți. După evaporarea solventului și neutralizare cu bicarbonat de sodiu, produsele sunt supuse unei etape de transformare în sare în prezența HCl 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obțin produsele din titlu.

Exemplul 454. 5-(5-cloro-2-[[3-(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină racemică în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,77;64,81; %H=4,55;4,52; %N=10,21;10,33

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR):

Formula empirică: C₃₇ H₃₁ Cl F₃ N₅ O₃

[M+H]⁺ calculat: 686,2140

[M+H]⁺ măsurat: 686,2145

Exemplul 455. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-{5-ciano-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirol-3-il}-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 1' în Etapa A, și compusul din Prepararea 35" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,71;66,07; %H=5,78;5,82; %N=10,95;10,66; %Cl=4,62;4,45

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 731,3107

[M+H]⁺ măsurat: 731,3109

Exemplul 456. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-il}-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 1' în Etapa A, și compusul din Prepararea 36" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,41;63,51; %H=5,59;5,26; %N=11,09;11,10; %Cl=4,68;4,46

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculat: 721,2900

[M+H]⁺ măsurat: 721,2907

Exemplul 457. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și amina corespunzătoare în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,15;63,95; %H=5,25;4,79; %N=10,95;10,97; %Cl=4,62;4,22

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR):Formula empirică: C₄₁ H₃₉ Cl N₆ O₅[M+H]⁺ calculat: 731,2743[M+H]⁺ măsurat: 731,2746

5 **Exemplul 458.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,4-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

10 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 37" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,34:65,68; %H=5,62:5,31; %N=11,15:11,15; %Cl=4,70:4,33

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

15 Formula empirică: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 717,2951[M+H]⁺ măsurat: 717,2954

20 **Exemplul 459.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1-etil-2-metil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 38" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

25 **Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)**

%C=65,71:65,29; %H=5,78:5,51; %N=10,95:10,95; %Cl=4,62:4,39

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):Formula empirică: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄[M+H]⁺ calculat: 731,3107

30 [M+H]⁺ măsurat: 731,3109

Exemplul 460. Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

35 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 6' în Etapa A, și compusul din Prepararea 22" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,58:64,24; %H=6,05:5,88; %N=10,51:10,53; %Cl=4,43:4,39

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):Formula empirică: C₄₃ H₄₇ Cl N₆ O₅[M+H]⁺ calculat: 763,3369[M+H]⁺ măsurat: 763,3371

45 **Exemplul 461.** Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3(R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

50 Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 6' în Etapa A, precum și compusul din Prepararea 29" în Etapa C, înțelegându-se că Etapa D nu este realizată. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67,44:66,68; %H=6,05:5,80; %N=10,97:10,95; %Cl=4,63:4,57

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR):Formula empirică: C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₃

55 [M+H]⁺ calculat: 729,3314

[M+H]⁺ măsurat: 729,3316

Exemplul 462. 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, precum și amina corespunzătoare în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=67.10:66.64; %H=5.63:5.40; %N=10.30:10.24

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₈ H₃₈ Cl N₅ O₅

[M+H]⁺ calculat: 680,2634

[M+H]⁺ măsurat: 680,2637

Exemplul 463. N-(2-etoxipirimidin-5-il)-5-(5-fluoro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 8 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 39" în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=68.17:67.52; %H=5.86:5.60; %N=11.92:11.43

Exemplul 464. Diclorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 40" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculat: 730,2903

[M+H]⁺ măsurat: 730,2907

Exemplul 465. Clorhidrat de 5-(4-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 29 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 18" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=65,34:64,81; %H=5,62:5,27; %N=11,15:10,95; %Cl=4,70:5,09

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 717,2951

[M+H]⁺ măsurat: 717,2952

Exemplul 466. Clorhidrat de 5-(4-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 29 și compusul din Prepararea 3' în Etapa A, și compusul din Prepararea 1" în Etapa C. Compusul obținut este transformat în sare și liofilizat precum este descris în procedeul general pentru a se obține compusul din titlu.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=66,77:62,82; %H=5,63:5,29; %N=11,74:11,75; %Cl=5,01:5,23

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/HR, ESI-/LR):

Formula empirică: C₃₈ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 679,2794

[M+H]⁺ măsurat: 679,2796

Exemplul 467. 5-(5-cloro-2-[[3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirol-3-carboxamidă

Compusul din titlu este obținut în conformitate cu procedeul din Exemplul 1, folosind acidul din Prepararea 1 și 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină în Etapa A, și compusul din Prepararea 2" în Etapa C.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=72.97:72.93; %H=5.25:5.08; %N=7.29:7.34

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₃₅ H₃₀ Cl N₃ O₃

[M+H]⁺ calculat: 576,2048

[M+H]⁺ măsurat: 576,2067

STUDIU FARMACOLOGIC

EXEMPLUL A: Inhibarea Bcl-2 prin tehnica de polarizare fluorescentă

Testele de polarizare fluorescentă au fost efectuate pe microplăci (384 godeuri). Proteina Bcl-2, etichetată (histag-Bcl-2 astfel încât Bcl-2 corespunde numărului de acces primar UniProtKB®: P10415), într-o concentrație finală de $2,50 \times 10^{-8}$ M, este amestecată cu o peptidă fluorescentă (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), într-o concentrație finală de $1,00 \times 10^{-8}$ M într-o soluție tampon (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), în prezența sau absența concentrațiilor crescând de compuși de testat. După incubare timp de 2 ore, polarizarea fluorescentă este măsurată.

Rezultatele sunt exprimate în IC₅₀ (concentrația de compus care inhibă polarizarea fluorescentă cu 50%) și sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Rezultatele arată că compușii din invenție inhibă interacțiunea dintre proteina Bcl-2 și peptida fluorescentă descrisă mai sus.

EXEMPLUL B: Citotoxicitatea in vitro

Studiile de citotoxicitate au fost efectuate pe linia tumorală de leucemie RS4;11.

Celulele sunt distribuite pe microplăci și expuse compușilor de testat timp de 48 ore. Viabilitatea celulară este apoi cuantificată printr-o analiză colorimetrică, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Rezultatele sunt exprimate în IC₅₀ (concentrația de compus care inhibă viabilitatea celulară cu 50%) și sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Rezultatele arată că compușii din invenție sunt citotoxici.

Tabelul 1: IC₅₀ a inhibării Bcl-2 (testul de polarizare fluorescentă) și a citotoxicității pentru celulele RS4;11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT		IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT
Exemplul 1	5,0	33,6	Exemplul 29	6,6	47,5
Exemplul 2	ND	1660	Exemplul 30	4,7	771
Exemplul 3	24,6	94,9	Exemplul 31	7,2	89,3
Exemplul 4	ND	231	Exemplul 32	13,3	240
Exemplul 5	21,2	44,8	Exemplul 33	10,9	57,8
Exemplul 6	25,2	69	Exemplul 34	8,2	47
Exemplul 7	25,6	90,6	Exemplul 35	50,0	560
Exemplul 8	ND	255	Exemplul 36	71,4	>600
Exemplul 9	22,4	87,5	Exemplul 37	60,4	>600
Exemplul 10	16,2	205	Exemplul 38	7,5	134
Exemplul 11	14,2	202	Exemplul 39	7,2	19,7
Exemplul 12	5,5	39,6	Exemplul 40	64,4	431
Exemplul 13	4,4	19,8	Exemplul 41	10,0	22,6
Exemplul 14	3,7	8,23	Exemplul 42	5,2	4,36
Exemplul 15	11,1	69,4	Exemplul 43	5,1	28,9
Exemplul 16	12,6	22,7	Exemplul 44	3,0	5,41
Exemplul 17	8,0	75,2	Exemplul 45	38,9	403
Exemplul 18	3,9	27,6	Exemplul 46	76,6	>600
Exemplul 19	6,0	65,5	Exemplul 47	5,9	44,5
Exemplul 20	4,9	164	Exemplul 48	4,4	14,9
Exemplul 21	4,7	79,9	Exemplul 49	4,0	14,1
Exemplul 22	6,6	45,7	Exemplul 50	5,9	33,1
Exemplul 23	3,6	25,4	Exemplul 51	26,7	354
Exemplul 24	6,2	79,1	Exemplul 52	28,9	433
Exemplul 25	4,0	33,3	Exemplul 53	43,5	293
Exemplul 26	4,1	541	Exemplul 54	18,0	30,5
Exemplul 27	5,2	93,4	Exemplul 55	209,6	>600
Exemplul 28	7,5	95,3	Exemplul 56	75,0	>600

MD 4575 C1 2019.01.31

101

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT		IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT
Exemplul 57	80,0	>600	Exemplul 102	2	6,51
Exemplul 58	133,3	>600	Exemplul 108	3,9	15,4
Exemplul 59	134,0	>600	Exemplul 109	91,5	930
Exemplul 60	ND	18,3	Exemplul 110	8,5	39,5
Exemplul 61	4,5	37,8	Exemplul 115	3,6	18,3
Exemplul 62	14,3	127	Exemplul 116	3,4	47,8
Exemplul 63	5,1	11,2	Exemplul 122	3,4	82,4
Exemplul 65	21,9	113	Exemplul 126	4,2	49,2
Exemplul 66	16,9	241	Exemplul 127	5,3	111
Exemplul 67	12,5	98,6	Exemplul 129	18,1	275
Exemplul 68	2,1	20,7	Exemplul 207	4,6	32,2
Exemplul 69	5,3	3,68	Exemplul 209	7,4	25,4
Exemplul 70	8,5	63,5	Exemplul 210	8,8	47,2
Exemplul 71	6,1	12,9	Exemplul 214	6,3	236
Exemplul 72	7,7	43,6	Exemplul 230	5,1	18,3
Exemplul 73	8	42,6	Exemplul 358	14,8	165
Exemplul 74	4	45,4	Exemplul 384	9,7	216
Exemplul 75	52,9	367	Exemplul 385	5,7	28,7
Exemplul 81	ND	249	Exemplul 386	2,6	9,23
Exemplul 82	19,5	427	Exemplul 387	20,6	243
Exemplul 88	15,9	69,6	Exemplul 388	3,6	16,5
Exemplul 92	8,4	37,8	Exemplul 389	14,7	208
Exemplul 93	19,7	368	Exemplul 390	21,2	173
Exemplul 94	8,6	104	Exemplul 391	30,3	255
Exemplul 95	7	174	Exemplul 392	3,8	11,4
Exemplul 96	13,5	161	Exemplul 393	2,1	1,95
Exemplul 97	19	98	Exemplul 394	2,5	2,76
Exemplul 98	7,6	68,3	Exemplul 395	3,5	7,57
Exemplul 99	6,4	108	Exemplul 396	15,7	116
Exemplul 100	22,9	193	Exemplul 397	4,5	37,1
Exemplul 101	21,1	743	Exemplul 398	3,9	13,4

MD 4575 C1 2019.01.31

102

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT		IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT
Exemplul 399	9,9	155	Exemplul 432	3,4	76,6
Exemplul 400	49	469	Exemplul 433	2,6	48,2
Exemplul 401	8	24,3	Exemplul 434	3,5	45,7
Exemplul 402	26,1	241	Exemplul 435	14,9	441
Exemplul 403	24,2	289	Exemplul 436	49,1	338
Exemplul 404	24,4	85,5	Exemplul 437	4,4	70,5
Exemplul 406	4,2	10,6	Exemplul 438	11,3	379
Exemplul 407	20,6	150	Exemplul 439	6,1	329
Exemplul 408	5,4	4,46	Exemplul 440	2,6	13,6
Exemplul 409	12,2	41,9	Exemplul 441	3,5	132
Exemplul 410	9,9	61,6	Exemplul 442	3	42,8
Exemplul 411	5,5	32,8	Exemplul 443	ND	57,9
Exemplul 412	3,1	0,398	Exemplul 444	5,5	181
Exemplul 413	3,1	9,43	Exemplul 445	2	19
Exemplul 415	3,8	29,9	Exemplul 446	7,8	249
Exemplul 416	2,9	42,5	Exemplul 447	20	>600
Exemplul 417	3	11	Exemplul 448	2,4	12,1
Exemplul 418	10,1	159	Exemplul 449	1,7	11,9
Exemplul 419	2,8	15,8	Exemplul 450	2,7	53,2
Exemplul 420	6,1	51,8	Exemplul 451	2,9	102
Exemplul 421	2,5	3,73	Exemplul 452	8,3	112
Exemplul 422	9,2	101	Exemplul 453	6,9	99,9
Exemplul 423	11,7	344	Exemplul 454	6,5	158
Exemplul 424	13,6	102	Exemplul 455	1,9	11,8
Exemplul 425	4,2	62	Exemplul 456	2,7	80,6
Exemplul 426	5,2	139	Exemplul 457	ND	80,4
Exemplul 427	2,2	23,3	Exemplul 458	10,5	197
Exemplul 428	3,5	59,2	Exemplul 459	2,5	5,93
Exemplul 429	3,1	109	Exemplul 460	2,8	22,9
Exemplul 430	19,9	328	Exemplul 461	3,1	18,6
Exemplul 431	3	89	Exemplul 462	13,3	368

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT		IC ₅₀ (nM) Bcl-2	IC ₅₀ (nM) MTT
Exemplul 463	ND	40,8	Exemplul 466	ND	493
Exemplul 464	36,6	723	Exemplul 467	19,2	188
Exemplul 465	ND	50,6			

ND: nedeterminat

EXEMPLUL C: Inducerea activității caspazelor in vivo

Capacitatea compușilor din invenție de a activa caspaza 3 este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

- 5 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. Șaisprezece ore după tratament, masele tumorale sunt recuperate și lizate, iar activitatea caspazei 3 este măsurată în lizatele tumorale.

- 10 Această măsurare enzimatică este realizată prin analiza aspectului exterior al unui produs de clivaj fluorogenic (activitatea DEVDase, Promega). Aceasta este exprimată sub forma unui factor de activare ce corespunde raportului dintre cele două activități caspaze: activitatea pentru șoarecii tratați divizată de activitatea pentru șoarecii de control.

Rezultatele obținute arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 *in vivo*.

- 15 **EXEMPLUL D: Cuantificarea formei clivate a caspazei 3 in vivo.**

Capacitatea compușilor din invenție de a activa caspaza 3 este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

- 20 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. După tratament, masele tumorale sunt recuperate și lizate, iar forma clivată (activată) a caspazei 3 este cuantificată în lizatele tumorale.

- 25 Cuantificarea se efectuează cu ajutorul testului "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", care testează în mod specific forma clivată a caspazei 3. Aceasta este exprimată sub forma unui factor de activare ce corespunde raportului dintre cantitatea caspazei clivate 3 în șoarecii tratați divizată de cantitatea caspazei clivate 3 în șoarecii de control.

Rezultatele arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 *in vivo*.

Tabelul 2: Factorii de activare a caspazelor (testul MSD a caspazei clivate 3 în tumorile șoarecilor tratați față de șoarecii de control) in vivo, după tratamentul pe cale orală (dozele exacte sunt indicate între paranteze)

30

Compusul testat	Perioada de timp după tumoarea este înlăturată	Factorul de activare ± SEM (față de control)
Exemplul 25	2 ore	45,7 ± 2,0 (25 mg/kg)
Exemplul 28	2 ore	72,3 ± 5,4 (12,5 mg/kg)
Exemplul 47	2 ore	12,3 ± 2,4 (25 mg/kg)
Exemplul 61	2 ore	76,0 ± 5,2 (12,5 mg/kg)
Exemplul 67	2 ore	29,8 ± 4,0 (25 mg/kg)
Exemplul 71	2 ore	46,8 ± 16,1 (25 mg/kg)
Exemplul 74	2 ore	24,5 ± 7,4 (12,5 mg/kg)
Exemplul 108	2 ore	22,6 ± 2,4 (12,5 mg/kg)

Exemplul 230	2 ore	42,2 ± 9,3 (25 mg/kg)
Exemplul 386	2 ore	52,0 ± 8,6 (12,5 mg/kg)
Exemplul 388	2 ore	85,7 ± 3,7 (25 mg/kg)
Exemplul 421	2 ore	38,7 ± 10,7 (12,5 mg/kg)
Exemplul 449	2 ore	50,5 ± 3,4 (12,5 mg/kg)

EXEMPLUL E: Activitatea anti-tumorală *in vivo*

Activitatea anti-tumorală a compușilor invenției este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

- 5 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, atunci când masa tumorală a ajuns la circa 150 mm³, șoarecii sunt tratați oral cu diferiți compuși în două regimuri diferite (tratament zilnic timp de cinci zile pe săptămână în decursul a două săptămâni, sau două tratamente pe săptămână în decursul a două săptămâni). Masa tumorală este măsurată de două ori pe săptămână de la începutul tratamentului.

- 10 Rezultatele obținute corespunzător arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă regresia semnificativă a tumorii, care poate fi totală, în timpul perioadei de tratament.

EXEMPLUL F: Compoziție farmaceutică: Comprimate

1000 de comprimate care conțin o doză de 5 mg de un compus selectat din Exemplele 1 - 467 5 g

Amidon de grau	20 g
Amidon de porumb	20 g
Lactoză	30 g
Stearat de magneziu	2 g
Silice	1 g
Hidroxipropilceluloză	2 g

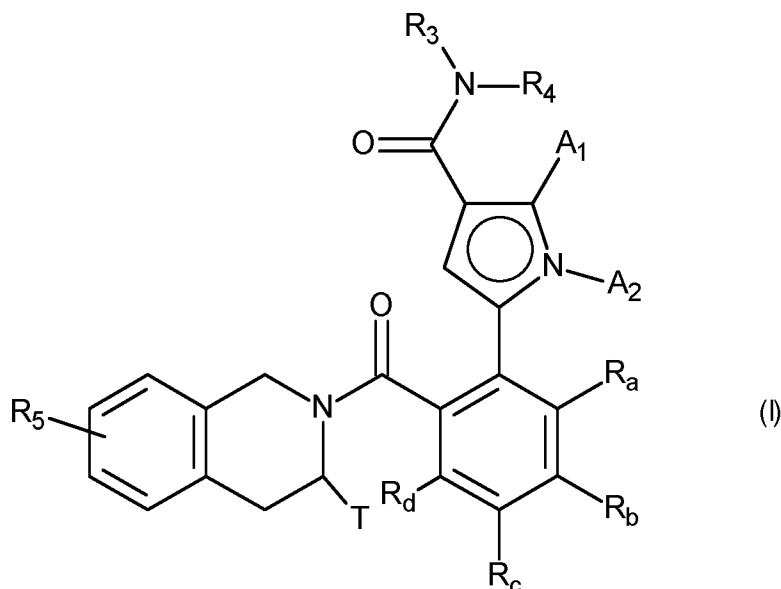
15

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2006023778 A2 2006.03.02
2. WO 2012162365 A1 2012.11.29

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



unde:

♦ A₁ și A₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare cicloalchil,

♦ T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu 1...3 atomi de halogen, o grupare alchil (C₁-C₄)-NR₁R₂, sau o grupare alchil (C₁-C₄)-OR₆,

♦ R₁ și R₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,

sau R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil,

♦ R₃ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil (C₃-C₁₀) alchil (C₂-C₆), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,

♦ R₄ reprezintă o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare cicloalchil sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupele precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,

♦ R₅ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată,

♦ R₆ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,

♦ R_a, R_b, R_c și R_d, independent unul de celălalt, reprezintă R₇, un atom de halogen, o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, -NR₇R_{7'}, nitro, R₇-CO-alchil(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆), o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R_a,R_b), (R_b,R_c) sau (R_c,R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5...7 membri inelari, care pot conține 1...2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definiți mai sus pot fi deuterati sau substituiți cu 1...3 grupări selectate dintre halogen sau alchil(C₁-C₆) liniar sau ramificat,

♦ R₇ și R_{7'}, independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, un alchenil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un alchinil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un aril

sau un heteroaril, sau R_7 și R_7' , împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5...7 membri inelari,

înțelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
- "heteroaril" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică compusă din 5...10 membri inelari, având, cel puțin, o fracțiune aromatică și conținând 1...4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, inclusiv atomi de azot cuaternar,
- "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3...10 membri inelari,
- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3...10 membri inelari și care conține 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO₂ și azot,

fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituite cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C₁-C₆)alchil-S-, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid, după caz), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, trifluormetoxi, (C₁-C₆)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil opțional substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional,

enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

2. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, unde A₁ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil.

3. Compus cu formula (I) conform revendicării 1 sau 2, unde A₂ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu o grupare selectată dintre halogen, hidroxi, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, NR'R'' și morfolină.

4. Compus cu formula (I) conform revendicării 1 sau 2, unde A₂ reprezintă o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare ciclopropil.

5. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 3, unde A₁ și A₂ reprezintă ambele o grupare metil.

6. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 5, unde T reprezintă o grupare metil, aminometil, (morfolin-4-il)metil, (4-metilpiperazin-1-il)metil, 2-(morfolin-4-il)etil, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metil, hidroximetil, [2-(dimetilamino)etoxi]metil, hexahidropirazin[2,1-*c*] [1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil, 1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil, 3-(morfolin-4-il)propil sau trifluorometil.

7. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b, R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupare 1,3-dioxolan sau o grupare 1,4-dioxan; sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen sau o grupare metoxi.

8. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde: R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen și R_c reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi; sau: R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi și R_c reprezintă un atom de halogen.

9. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a, R_b și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare selectată dintre R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)- și R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-.

10. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 9, unde R₄ reprezintă o grupare fenil, 4-hidroxifenil, 3-fluoro-4-hidroxifenil, 2-hidroxipirimidină sau 3-hidroxipirimidină.

11. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 10, unde R₃ reprezintă o grupare aril sau heteroaril.

12. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 10, unde R₃ reprezintă o grupare selectată dintre metil, fenil, 1*H*-pirazol, 1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridină, pirimidină, 1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină, 2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină, 1*H*-benzimidazol, 1*H*-pirol, 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridină, 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridină, 5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidină, tiofen, pirazină, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină, 1,2-oxazol și 1*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidină, aceste grupări având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halogen, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, alcoxi

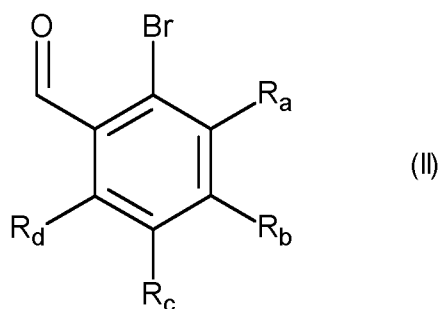
(C₁-C₆) liniar sau ramificat, ciano, ciclopropil, oxetan, tetrahidrofuran, -CO-O-CH₃, trideuteriometil, 2-(morfolin-4-il)etil și 2-(morfolin 4-il)etoxi.

13. Compus cu formula (I) conform revendicării 10, unde R₃ reprezintă un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat sau un heteroaril substituit opțional cu un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, iar R₄ reprezintă o grupare 4-hidroxifenil.

14. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, selectat din următoarea listă:

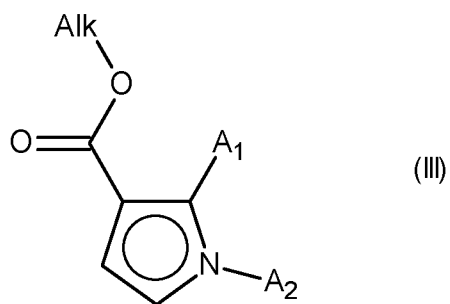
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil]-*N*-(5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-carboxamidă, enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

15. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial este utilizat compusul cu formula (II):

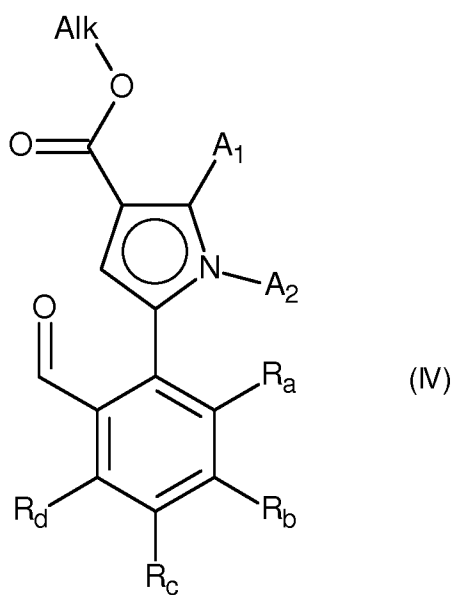


unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),

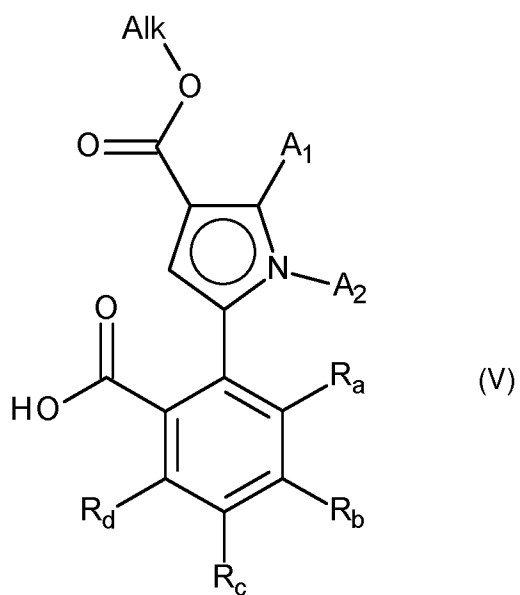
compusul respectiv cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (III):



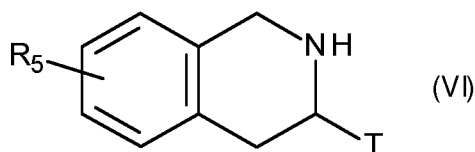
unde grupările A_1 și A_2 sunt astfel cum au fost definite pentru formula (I) și Alk reprezintă un alchil (C_1 - C_6) liniar sau ramificat, pentru a obține compusul cu formula (IV):



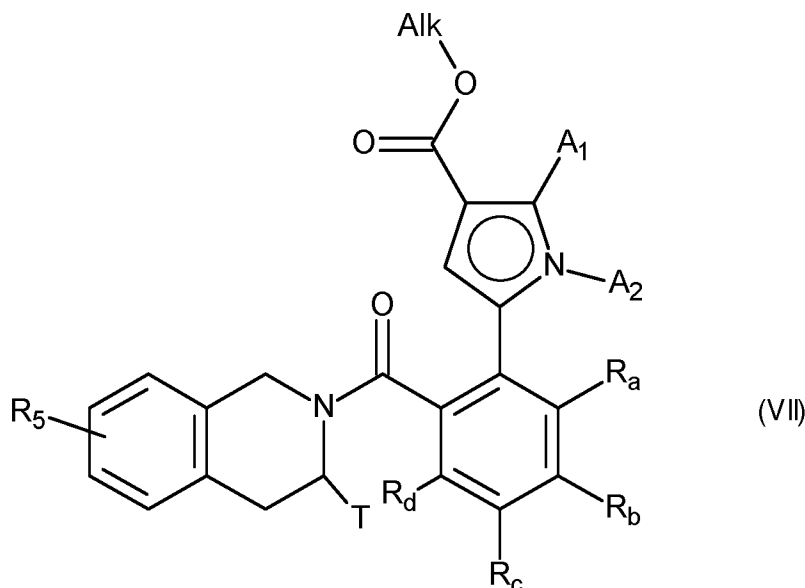
unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus, funcția aldehydă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):



unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus, compusul respectiv cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (VII):



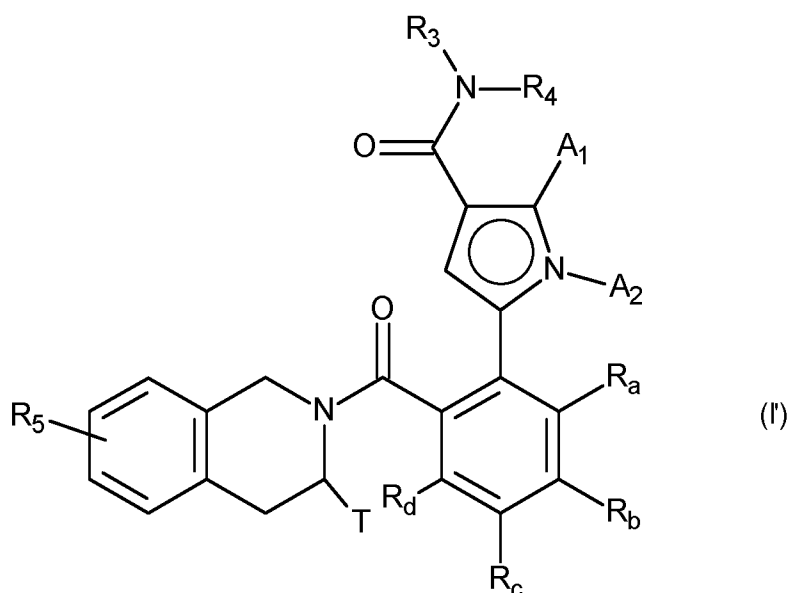
unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus,

funcția ester a compusului cu formula (VII) fiind hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină NHR_3R_4 , unde R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca în formula (I), pentru a se obține compusul cu formula (I),

compusul cu formula (I), care poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuită, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare obișnuită,

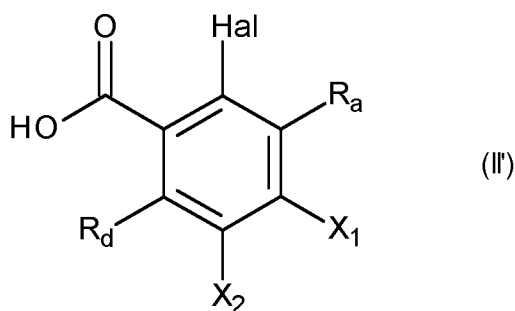
înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate conform cerințelor de sinteză.

16. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I'), cazuri particulare ale compușilor cu formula (I) conform revendicării 1 precum sunt definite mai jos:



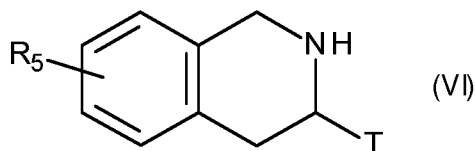
unde:

- A₁, A₂, R_a, R_d, R₃, R₄, T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
 - R_b și R_c sunt astfel încât unul reprezintă un hidrogen și altul o grupare selectată dintre R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)- și R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇ fiind astfel cum a fost definit pentru formula (I),
- procedeul respectiv de obținere utilizând în calitate de material inițial un compus cu formula (II'):



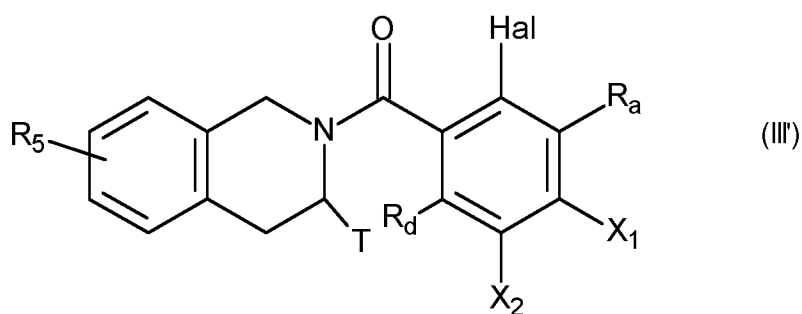
unde:

- unde R_a și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
 - Hal reprezintă un atom de halogen,
 - X₁ și X₂ sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C₀-C₆)-NH₂, în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,
- compusul cu formula (II') fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),

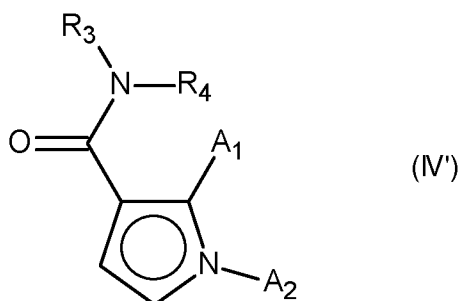
pentru a obține compusul cu formula (III'):



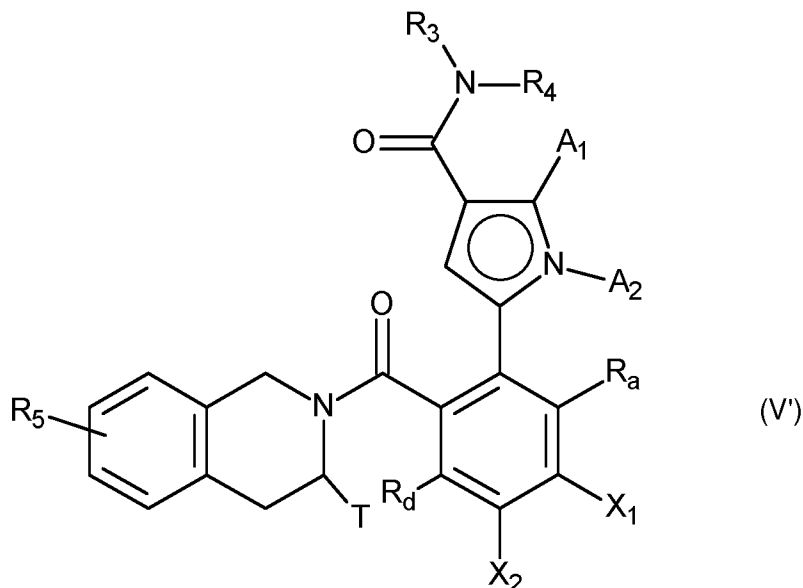
unde:

- R_a , R_d , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- Hal reprezintă un atom de halogen,
- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0 - C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

compusul cu formula (III') fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și compusului cu formula (IV'):



unde A_1 , A_2 , R_3 și R_4 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), pentru a forma compusul cu formula (V'):



unde:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0 - C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

compusul cu formula (V') fiind apoi supus unei reacții de acilare sau sulfonylare pentru a obține compusul cu formula (I'),

compusul cu formula (I') care poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuite, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare obișnuite, înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate conform cerințelor de sinteză.

17. Procedeu conform revendicării 15 sau 16 pentru obținerea unui compus cu formula (I), unde una dintre grupările R_3 sau R_4 este substituită cu o funcție hidroxi, caracterizată prin aceea că amina NHR_3R_4 este supusă în prealabil unei reacții de protecție a funcției hidroxi înainte de orice cuplare cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat de acid corespunzător al acestuia, compusul rezultat protejat cu formula (I) fiind supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi fiind transformat opțional într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

18. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 14 sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

19. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în calitate de agent proapoptotic.

20. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

21. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar, de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

22. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 14, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar, de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

23. Asociere a unui compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază și anticorpi.

24. Compoziție farmaceutică care conține o asociere conform revendicării 23 în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

25. Asociere conform revendicării 23 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.

26. Compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul formelor de cancer.