MD/EP 4161927 T3 2025.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4161927 (13) T3**

(51) Int. Cl:***C07D 471/20*** (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)
A61K 31/438 (2006.01.01)
A61P 1/08 (2006.01.01)
A61P 3/04 (2006.01.01)
A61P 19/00 (2006.01.01)
A61P 21/00 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 0408

(22) Data de depozit: 2021.06.07

(15) Descriere

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 21732126.4, 2021.06.07

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4161927, 2023.04.12

(31) Numărul cererii prioritare: 202063036798 P; 202163167271 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.06.09; 2021.03.29

(33) Ţara cererii prioritare: US; US

(48) Data publicării documentului corectat sau modificat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2024, 2024.11.30

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 32/2024, 2024.08.07

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2023, 2023.04.30

(71) Solicitant: PFIZER INC., US

(72) Inventatori: BUTLER Christopher Ryan, US; GARNSEY Michelle Renee, US; OGILVIE Kevin Alexander, US; POLIVKOVA Jana, US; SAMMONS Matthew Forrest, US; SMITH Aaron Christopher, US; YANG Qingyi, US

(73) Titular: PFIZER INC., US

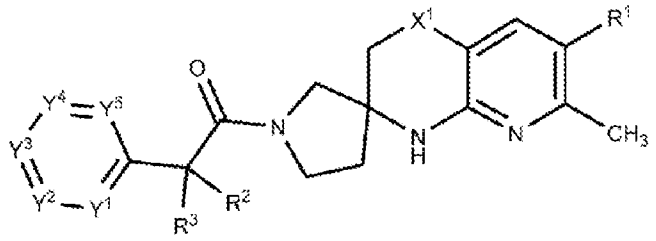
(74) Mandatar autorizat: JENICICOVSCAIA Galina

(54) Compuşi spiro în calitate de antagonişti ai receptorului de melanocortină 4 şi utilizările acestora

(57) Rezumat:

Prezenta invenţie de referă la compuşi cu Formula I

MD/EP 4161927 T3 2025.02.28



(I)

şi la sărurile lor farmaceutic acceptabile, în care R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 şi Y^5 sunt definiţi în prezentul document; la utilizarea lor ca antagonişti ai MC4R; la compoziţii farmaceutice care conţin astfel de compuşi şi săruri; la utilizarea acestor compuşi şi săruri pentru a trata, de exemplu, caşexia, anorexia sau anorexia nervoasă; şi la intermediari şi procedee pentru prepararea unor astfel de compuşi şi săruri.

Revendicări: 15

Figuri: 6

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

DOMENIUL INVENŢIEI

Prezenta invenţie se referă la noi compuşi farmaceutici, compoziţii farmaceutice care conţin compuşii, şi utilizarea compuşilor ca antagonişti ai receptorului 4 de melanocortină (MC4R).

CONTEXTUL INVENŢIEI

Melanocortinele sunt peptide derivate din pro-opiomelanocortine (POMC) care se leagă la şi activează receptorii cuplaţi cu proteină G (GPCR) din familia receptorilor de melanocortină. Melanocortinele reglează un număr divers de procese fiziologice, incluzând funcţia sexuală şi comportamentul sexual, consumul de alimente şi metabolismul. Până în prezent, au fost identificaţi la mamifere cinci receptori de melanocortină (MCR), MC1R, MC2R, MC3R, MC4R şi MC5R, care sunt exprimaţi în diverse ţesuturi. MC1R este exprimat în mod specific în melanocite şi în celule de melanom, MC2R este receptorul de ACTH şi este exprimat în ţesut suprarenal, MC3R este exprimat predominant în creier şi în sistemul limbic, MC4R este exprimat pe scară largă în creier şi în măduva spinării, şi MC5R este exprimat în creier şi în multe ţesuturi periferice, incluzând piele, ţesut adipos, muşchi scheletic şi ţesut limfoid. Vezi, *de ex.,* brevetul US Nr 8.138.188 şi Saleh şi colab., Front. Pharmacol., 2018, 9:560.

MC4R este un receptor cu şapte domenii transmembranare cuplat cu proteina G, exprimat, în principal, în hipotalamus, hipocamp şi talamus (Gantz şi colab. 1993 J. Biol. Chem. 268:15174-15179). Receptorul este implicat în reglarea centrală a greutăţii corporale: MC4R este activat de hormonul de stimulare a α-melanocitelor (MSH), care este derivat din pro-opiomelanocortină şi este inactivat de proteina legată de gena agouti (AGRP). α-MSH induce pierderea în greutate, în timp ce expresia ectopică a proteinei agouti are ca rezultat obezitate la şoarecii agouti (Fan şi colab. 1993 Nature 385:165-168; Lu şi colab. 1994 Nature 371:799-802). Dovezi suplimentare pentru rolul MC4R în reglarea greutăţii provin, atât din modelul cu inactivare la şoareci (Huszar şi colab. 1997 Cell 88:131-141), cât şi din mutaţii de haploinsuficienţă la om (Vaisse şi colab. 1998 Nat. Genet. 20:113-114; Yeo şi colab. 1998 Nat. Genet. 20:111-112; Hinney şi colab. 1999 J. Clin. Endocrinol. Metab. 84:1483-1486). La şoareci cu MC4R inactivat, o greutate corporală crescută a fost vizibilă la vârsta de 5 săptămâni. La vârsta de 15 săptămâni, femelele mutante homozigote erau, în medie, de două ori mai grele decât tovarăşii lor de tip sălbatic, în timp ce masculii mutanţi homozigoţi erau cu ~50% mai grei decât controalele de tip sălbatic. Şoareci heterozigoţi cu MC4R inactivat au prezentat o creştere în greutate intermediară faţă de cea observată la tovarăşii mutanţi de tip sălbatic şi homozigoţi, demonstrând astfel un efect de dozare a genei al ablaţiei lui MC4R asupra reglării greutăţii corporale. Consumul de alimente al mutanţilor homozigoţi a fost crescut cu ~ 50%, în comparaţie cu cel al fraţilor de tip sălbatic (Huszar şi colab. 1997 Cell 88:131-141). [Din A.m. J. Hum. Genet., 65:1501-1507,1999]. A fost demonstrat că activarea MC4R induce erecţia penisului la rozătoare şi a fost demonstrat că inactivarea MC4R provoacă obezitate (revizuit în Hadley, 1999, Ann. NY Acad. Sci., 885:1-21; Wikberg şi colab. 2000, Pharmacol. Res., 42(5), 393-420; şi Saleh şi colab., Front. Pharmacol., 2018, 9:560).

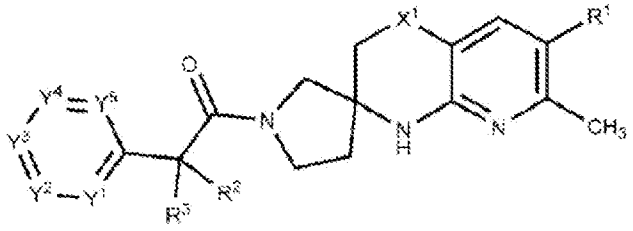
În ultimii ani, mai multe tipuri de antagonişti ai MC4R cu molecule mici au fost raportaţi în literatură şi în cereri de brevet [vezi, de ex., WO2010052256; WO2010081666; brevetul US 8,044,068; Chaki şi colab., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, 7, 1145-1151; Foster şi colab., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, 7, 1131-1136; Pontillo şi colab., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 2541-46; Vos şi colab., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16(2006) 2302-2305; Tao, Endocrine Reviews, 2010, 31(4):506-543; şi Saleh şi colab., Front. Pharmacol., 2018, 9: 560]. Aceşti antagonişti ai MC4R sunt utili pentru tratarea şi/sau prevenirea afecţiunilor, bolilor sau tulburărilor legate de MC4R, de exemplu, caşexie [incluzând, de exemplu, caşexie asociată cu o boală cronică, cum ar fi caşexie asociată cu cancer, caşexie asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă, de exemplu, caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), caşexie asociată cu boală renală cronică (CKD); caşexie asociată cu tratamentul unei boli cronice, cum ar fi, caşexie asociată cu tratamentul cancerului sau caşexie asociată cu tratamentul insuficienţei cardiace (de ex., CHF)]; anorexie sau anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie şi/sau radioterapie); greaţă; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creştere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; slăbiciune musculară; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate (de ex., tulburare de stres posttraumatic sau PTSD); depresie; hipertensiune arterială; malnutriţie; obezitate (de ex., sarcopenie rezultată din obezitate cronică); disfuncţie sexuală; şi boală inflamatorie (de ex., o boală inflamatorie asociată cu anorexie sau cu caşexie sau cu sarcopenie sau cu pierdere musculară).

Continuă să existe o nevoie de antagonişti alternativi ai MC4R, de exemplu, pentru dezvoltarea de produse farmaceutice noi şi/sau îmbunătăţite (de ex., mai eficiente, mai selective, mai puţin toxice şi/sau

care să aibă proprietăţi biofarmaceutice îmbunătăţite, cum ar fi stabilitate fizică; solubilitate; biodisponibilitate orală, stabilitate metabolică adecvată; eliminare; timp de înjumătăţire) pentru tratarea sau prevenirea afecţiunilor, bolilor sau tulburărilor legate de MC4R, cum ar fi cele descrise aici. Prezenta invenţie este îndeptată către aceste obiective şi alte obiective importante.

EXPUNERE PE SCURT A INVENŢIEI

Într-o variantă de realizare (Variantă de realizare A1), prezenta invenţie furnizează un compus cu Formula I:



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este H, halogen, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{3-6} cicloalchil, heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri, fenil, sau R^{1a}, în care fiecare dintre acei C_{3-6} cicloalchil şi heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri este opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 C_{1-4} alchil selectaţi în mod independent, şi în care fenilul este opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^B selectaţi în mod independent, în care fiecare R^B este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil, sau R^{B1}, sau doi R^B adiacenţi, împreună cu cei doi atomi care formează inelul fenilului la care sunt ataşaţi, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

R^{1a} este heteroaril cu 5 sau 6 membri opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil, -N(C_{1-4} alchil)$_2$, R^{A1}, sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_34 cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi; sau doi R^A adiacenţi, împreună cu cei doi atomi care formează inelul heteroarilului cu 5 sau 6 membri la care sunt ataşaţi, formează un inel benzenic condensat sau un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri sau un heterocicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri sau un cicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

R^{A1} este heteroaril cu 5 sau 6 membri sau heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

R^{B1} este heteroaril cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

X^1 este C(R^X)$_2$, în care fiecare R^X este, în mod independent, H sau C_{1-4} alchil; fiecare dintre R^2 şi R^3 este, în mod independent, H, halogen, C_{1-4} alchil, C_{1-4} hidroxialchil, C_{1-4} haloalchil, (C_{1-4} alcoxi)-C_{1-4} alchil-, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil, în care fiecare dintre C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_14 alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

sau R^2 şi R^3 împreună cu atomul de carbon la care sunt ataşaţi formează C_{3-6} cicloalchil opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi;

fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4 sau N, cu condiţia ca nu mai mult decât 3 dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 să fie N; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, -N(C_{1-2} alchil)$_2$, C_{3-4} cicloalchil sau (C_34 cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_34 cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi.

Prezenta invenţie furnizează, de asemenea, o compoziţie farmaceutică care are o cantitate eficientă terapeutic a compusului cu Formula I sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului, şi un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenţie furnizează, de asemenea, compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului pentru utilizare în tratarea unei afecţiuni, boli sau tulburări legate de MC4R.

Afecţiunea, boala sau tulburarea asociată cu MC4R include una selectată dintre caşexie [incluzând, de exemplu, caşexie asociată cu o boală cronică, cum ar fi caşexie asociată cu cancer, caşexie asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă, de exemplu, caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), caşexie asociată cu boală renală cronică (CKD); caşexie asociată cu tratamentul unei boli cronice, cum ar fi, caşexie asociată cu tratamentul cancerului sau caşexie asociată cu tratamentul insuficienţei cardiace (de ex., CHF)]; anorexie sau anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie şi/sau radioterapie); greaţă; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creştere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; slăbiciune musculară [de ex. slăbiciune musculară asociată cu boală pulmonară obstructivă cronică (COPD)]; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate (de ex., tulburare de stres posttraumatic sau PTSD); depresie; hipertensiune arterială; malnutriţie; obezitate (de ex., sarcopenie rezultată din obezitate cronică); disfuncţie sexuală; şi boală inflamatorie (de ex., o boală inflamatorie asociată cu anorexie sau cu caşexie sau cu sarcopenie sau cu pierdere musculară).

Prezenta invenţie furnizează, de asemenea, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului, pentru utilizare într-o metodă de antagonizare a unui receptor 4 de melanocortină (MC4R), metodă care include punerea în contact a MC4R cu compusul cu Formula I sau cu o sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

Trebuie înţeles că, atât descrierea generală de mai sus, cât şi următoarea descriere detaliată sunt doar exemplificatoare şi explicative şi nu sunt restrictive pentru invenţie, aşa cum este revendicat.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 arată o structură ilustrativă a unui monocristal al compusului din Exemplul 14.

FIG. 2 arată o structură ilustrativă a unui monocristal al compusului din Exemplul 15. FIG. 3 arată şi observă un model de difracţie de raze X în pulbere, reprezentativ pentru o formă cristalină de P23.

FIG. 4 arată şi observă un model de difracţie de raze X în pulbere, reprezentativ pentru o formă cristalină de C69.

FIG. 5 arată şi observă un model de difracţie de raze X în pulbere, reprezentativ pentru o formă cristalină de P28.

FIG. 6 arată şi observă un model de difracţie de raze X în pulbere, reprezentativ pentru o formă cristalină din Exemplul 14.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENŢIEI

Prezenta invenţie poate fi înţeleasă mai uşor prin referire la următoarea descriere detaliată a variantelor exemplificatoare de realizare a invenţiei şi la exemplele incluse în aceasta. Orice referinţe din descriere la metode de tratament se referă la compuşii din prezenta invenţie pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie. Trebuie înţeles că această invenţie nu este limitată la metode sintetice specifice de fabricare care, desigur, pot varia. De asemenea, trebuie înţeles că terminologia utilizată aici are doar scopul de a descrie variante de realizare particulare şi nu se intenţionează să fie limitativă. În această specificaţie şi în revendicările care urmează, se va face referire la un număr de termeni care vor fi definiţi ca având următoarele semnificaţii:

Aşa cum este utilizat aici în specificaţie, "o" sau "un" poate însemna unul sau mai multe. Aşa cum este utilizat aici în revendicare (revendicări), cuvintele "o" sau "un", atunci când sunt utilizate împreună cu cuvântul "care cuprinde", pot însemna unul sau mai multe. Aşa cum este utilizat aici, "altul" poate însemna cel puţin un al doilea sau mai mulţi.

Termenul „aproximativ" se referă la un termen relativ care denotă o aproximare de plus sau minus 10% din valoarea nominală la care se referă, într-o variantă de realizare, la plus sau minus 5%, într-o altă variantă de realizare, la plus sau minus 2%. Pentru domeniul acestei dezvăluiri, acest nivel de aproximare este adecvat, cu excepţia cazului în care este specificat în mod precis că valoarea necesită un interval mai restrâns.

"Compus", atunci când este utilizat aici include izomeri conformaţionali (de ex., izomeri cis şi trans) şi toţi izomerii optici (de ex., enantiomeri şi diastereomeri), amestecuri racemice, diastereomerice şi alte amestecuri de astfel de izomeri, precum şi solvaţi, hidraţi, izomorfi, polimorfi, tautomeri, şi forme de sare. Expresia "promedicament" se referă la compuşi care sunt precursori de medicament care, după administrare, eliberează medicamentul *in vivo* printr-un proces chimic sau fiziologic (de ex., un promedicament, la aducerea la pH-ul fiziologic sau prin acţiunea enzimatică, este transformat în forma dorită de medicament).

Termenul "alchil" înseamnă o grupare de hidrocarbură alifatică saturată, aciclică, care poate fi dreaptă/liniară sau ramificată. Exemple de astfel de grupări includ, dar nu se limitează la, metil, etil, n-

propil, izopropil, butil, sec-butil, izobutil şi terţ-butil. Conţinutul de atomi de carbon al alchilului şi al diverselor alte fragmente care conţin hidrocarburi este indicat printr-un prefix care desemnează un număr inferior şi superior de atomi de carbon din fragment, adică, prefixul C_{i-j} indică un fragment cu numărul întreg „i" până la „j", inclusiv, de atomi de carbon. Astfel, de exemplu, C_{1-4} alchil se referă la alchil cu unul până la patru atomi de carbon, inclusiv. Exemple reprezentative de C_{1-4} alchil includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, secbutil, izobutil şi terţ-butil. Pentru un alt exemplu, C_{1-4} alchil se referă la alchil cu unul până la doi atomi de carbon, inclusiv, (adică, metil sau etil). Gruparea alchil poate fi opţional substituită cu 1 sau mai mulţi (de ex., 1 până la 5) substituenţi adecvaţi, atunci când se specifică astfel.

În diverse locuri din prezenta descriere, substituenţii compuşilor din invenţie sunt dezvăluiţi în grupuri sau în intervale. Se intenţionează ca invenţia să includă în mod precis fiecare subcombinaţie individuală a membrilor unor astfel de grupări şi intervale. De exemplu, termenul „C_{1-4} alchil" este destinat să includă în mod precis C_1 alchil (metil), C_2 alchil (etil), C_3 alchil şi C_4 alchil. Pentru un alt exemplu, termenul "heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri" este destinat să includă în mod precis orice grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "n membri", în care n este un număr întreg, descrie, de obicei, numărul de atomi care formează inel într-un fragment în care numărul de atomi care formează inel este n. De exemplu, piridinil este un exemplu de inel heteroaril cu 6 membri, şi pirazolil este un exemplu de grupare heteroaril cu 5 membri.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "alcoxi" sau "alchiloxi" se referă la o grupare -O-alchil. De exemplu, termenul "C_{1-4} alcoxi" sau "C_{1-4} alchiloxi" se referă la o grupare -O-(C_{1-4} alchil); Pentru un alt exemplu, termenul "C_{1-2} alcoxi" sau "C_12 alchiloxi" se referă la o grupare -O-(C_{1-2} alchil). Exemple de alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi (de ex., n-propoxi şi izopropoxi), terţ-butoxi, şi altele asemenea. Gruparea alcoxi sau alchiloxi poate fi opţional substituită cu 1 sau mai mulţi (de ex., 1 până la 5) substituenţi adecvaţi, atunci când se specifică astfel.

Termenul "halo" sau "halogen", aşa cum este utilizat aici, înseamnă -F, -CI, -Br sau -I.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "haloalchil" se referă la o grupare alchil care are unul sau mai mulţi substituenţi halogen (până la perhaloalchil, adică fiecare atom de hidrogen al grupării alchil a fost înlocuit cu un atom de halogen). De exemplu, termenul "C_{1-4} haloalchil" se referă la o grupare C_{1-4} alchil care are unul sau mai mulţi substituenţi halogen (până la perhaloalchil, adică fiecare atom de hidrogen al grupării alchil a fost înlocuit cu un atom de halogen); şi termenul "C_{1-2} haloalchil" se referă la o grupare C_{1-2} alchil (adică metil sau etil) care are unul sau mai mulţi substituenţi halogen (până la perhaloalchil, adică fiecare atom de hidrogen al grupării alchil a fost înlocuit cu un atom de halogen). Exemple de grupări haloalchil includ $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2Cl$ şi altele asemenea.

"Fluoralchil" înseamnă un alchil, aşa cum este definit aici, substituit cu unul sau mai mulţi substituenţi fluor (-F) (până la perfluoralchil, adică fiecare atom de hidrogen al grupării alchil a fost înlocuit cu un atom de fluor). Termenul "C_12 fluoralchil" se referă la o grupare C_{1-2} alchil (adică metil sau etil) care are unul sau mai mulţi substituenţi fluor (până la perfluoralchil, adică fiecare atom de hidrogen al grupării alchil a fost înlocuit cu un atom de fluor); şi termenul "C_1 fluoralchil" se referă la metil care are 1, 2 sau 3 substituenţi fluor. Exemple de C_1 fluoralchil includ fluormetil, difluormetil şi trifluormetil; câteva exemple de C_2 fluoralchil includ 1fluoretil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 1,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoretil, 1,1,2-trifluoretil, şi altele asemenea.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "haloalcoxi" se referă la o grupare -Ohaloalchil. De exemplu, termenul "C_{1-4} haloalcoxi" se referă la o grupare -O-(C_{1-4} haloalchil); şi termenul "C_{1-2} haloalcoxi" se referă la o grupare -O-(C_{1-2} haloalchil).

Pentru încă un exemplu, termenul "C_1 haloalcoxi" se referă la o grupare metoxi care are unul, doi sau trei substituenţi halogen. Un exemplu de haloalcoxi este $-OCF_3$ sau $-OCHF_2$.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "fluoralcoxi" se referă la o grupare -Ofluoralchil. De exemplu, termenul "C_{1-2} fluoralcoxi" se referă la o grupare -O-(C_{1-2} fluoralchil); şi termenul "C_1 fluoralcoxi" se referă la o grupare -O-(C_1 fluoralchil). Exemple de C_1 fluoralcoxi includ $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$ şi $-O-CF_3$. Câteva exemple de C_2 fluoralcoxi includ $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2-CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CF_2CH_3$ şi $-O-CF_2CF_3$.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "hidroxilalchil" sau "hidroxialchil" se referă la o grupare alchil care are unul sau mai mulţi (de ex., 1, 2 sau 3) substituenţi OH. Termenul "C_{1-4} hidroxilalchil" sau "C_{1-4} hidroxialchil" se referă la o grupare C_{1-4} alchil care are unul sau mai mulţi (de ex., 1, 2 sau 3) substituenţi OH; şi termenul "C_12 hidroxilalchil" sau "C_{1-2} hidroxialchil" se referă la o grupare C_{1-2} alchil care are unul sau mai mulţi (de ex., 1, 2 sau 3) substituenţi OH. Un exemplu de hidroxilalchil este $-CH_2OH$ sau $-CH_2CH_2OH$.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "cicloalchil" se referă la inele hidrocarburi saturate sau nesaturate, nearomatice, monociclice sau policiclice (cum ar fi biciclice) (de ex., monociclice, cum ar fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclononil sau biciclice incluzând

sisteme spiro, condensate sau cu punte (cum ar fi biciclo[1.1.1]pentanil, biciclo[2.2.1]heptanil, biciclo[3.2.1]octanil sau biciclo[5.2.0]nonanil, decahidronaftalenil, etc.). Gruparea cicloalchil are 3 până la 15 (de ex., 3 până la 14, 3 până la 10, 3 până la 6, 3 până la 4, sau 4 până la 6) atomi de carbon. În unele variante de realizare, cicloalchil poate conţine opţional una, două sau mai multe, necumulativ, legături duble sau triple nearomatice, şi/sau una până la trei grupări oxo. În unele variante de realizare, gruparea bicicloalchil are 6 până la 14 atomi de carbon. Termenul "C_{3-4} cicloalchil", aşa cum este utilizat aici, înseamnă o grupare de hidrocarbură ciclică saturată care conţine de la 3 până la 4 atomi de carbon. Exemple de C_{3-4} cicloalchil includ ciclopropil şi ciclobutil. De asemenea, în definiţia cicloalchilului sunt incluse fragmente care au unul sau mai multe inele aromatice (incluzând aril şi heteroaril) condensate la inelul cicloalchil, de exemplu, derivaţi benzo sau piridinil ai ciclopentanului (un cicloalchil cu 5 membri), ciclopentenă, ciclohexan (un cicloalchil cu 6 membri), şi altele asemenea, de exemplu, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinil, 5,6,7,8-tetrahidrochinolinil, sau 1 5,6,7,8-tetrahidroizochinolinil, fiecare dintre acestea incluzând un fragment cicloalchil cu 5 sau 6 membri care este condensat la un inel heteroaril (adică inelul piridinil). Cicloalchilul sau gruparea C_{3-4} cicloalchil poate fi opţional substituită cu 1 sau mai mulţi (de ex., 1 până la 5) substituenţi adecvaţi, atunci când se specifică astfel.

Termenul "C_{3-4} cicloalchil-C_{1-4} alchil-", aşa cum este utilizat aici, înseamnă un C_{3-4} cicloalchil, aşa cum este definit aici, ataşat la fragmentul molecular părinte printro grupare C_{3-4} alchil, aşa cum este definit aici. Câteva exemple de C_{3-4} cicloalchil-C_14 alchil- includ ciclopropilmetil, 2-ciclopropiletil, 2-ciclopropilpropil, 3-ciclopropilpropil, ciclobutilmetil, 2-ciclobutiletil, 2-ciclobutilpropil, şi 3-ciclobutilpropil.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "heterocicloalchil" se referă la un sistem inelar monociclic sau policiclic [incluzând 2 sau mai multe inele care sunt condensate împreună, incluzând sisteme spiro, condensate sau cu punte, de exemplu, un sistem inelar biciclic], saturat sau nesaturat, nearomatic cu 4 până la 15 membri (cum ar fi un sistem inelar cu 4 până la 14 membri, sistem inelar cu 4 până la 12 membri, sistem inelar cu 5 până la 10 membri, sistem inelar cu 4 până la 7 membri, sistem inelar cu 4 până la 6 membri, sau sistem inelar cu 5 până la 6 membri), incluzând 1 până la 14 atomi de carbon care formează inel şi 1 până la 10 heteroatomi care formează inel, fiecare fiind selectat în mod independent dintre O, S şi N (şi opţional P sau B, atunci când este prezent). Gruparea heterocicloalchil poate de asemenea să conţină opţional una sau mai multe grupări oxo (adică =O) sau tiono (adică =S). De exemplu, termenul "heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri" se referă la un sistem inelar monociclic sau policiclic, saturat sau nesaturat, nearomatic, cu 4 până la 7 membri, care cuprinde unul sau mai mulţi heteroatomi care formează inel, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre O , S şi N. Pentru un alt exemplu, termenul "heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri" se referă la un sistem inelar monociclic sau policiclic, saturat sau nesaturat, nearomatic, cu 5 sau 6 membri, care cuprinde unul sau mai mulţi heteroatomi care formează inel, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre O, S şi N. Gruparea heterocicloalchil poate fi opţional substituită cu 1 sau mai mulţi (de ex., 1 până la 5) substituenţi adecvaţi, atunci când este specificat astfel.

Câteva exemple de heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri includ azetidinil, oxetanil, tetrahidrofuranil, imidazolidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, oxazolidinil, tiazolidinil, pirazolidinil, tiomorfolinil, tetrahidrotiazinil, tetrahidrotiadiazinil, morfolinil, tetrahidrodiazinil şi tetrahidropiranil (cunoscut, de asemenea, ca oxanil). Câteva alte exemple de 4- până la 7-heterocicloalchil includ tetrahidrofuran-2-il, tetrahidrofuran3-il, tetrahidropiranil (de ex., tetrahidro-2H-piran-4-il), imidazolidin-1-il, imidazolidin-2il, imidazolidin-4-il, pirolidin-1-il, pirolidin-2-il, pirolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, piperazin-2-il, 1,3-oxazolidin-3-il, 1,4oxazepan-2-il, izotiazolidinil, 1,3-tiazolidin-3-il, 1,2-pirazolidin-2-il, 1,2-tetrahidrotiazin2-il, 1,3-tiazinan-3-il, 1,2-tetrahidrodiazin-2-il, 1,3-tetrahidrodiazin-1-il, 1,4-oxazin-4-il, oxazolidinonil, 2-oxo-piperidinil (de ex., 2-oxo-piperidin-1-il), 2-oxoazepan-3-il, şi altele asemenea.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "heteroaril" se referă la grupări heterociclice aromatice monociclice sau policiclice cu inel condensat, cu unul sau mai mulţi membri heteroatomi în inel (atomi care formează inelul), fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre O, S şi N în cel puţin un inel. Gruparea heteroaril are 5 până la 14 atomi care formează inel, incluzând 1 până la 13 atomi de carbon, şi 1 până la 8 heteroatomi selectaţi dintre O, S şi N. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are 5 până la 10 atomi care formează inel, incluzând unul până la patru heteroatomi. Gruparea heteroaril poate conţine, de asemenea, una până la trei grupări oxo sau tiono (adică =S). În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are 5 până la 8 atomi care formează inel, incluzând unul, doi sau trei heteroatomi. De exemplu, termenul "heteroaril cu 5 membri" se referă la o grupare heteroaril monociclică, aşa cum a fost definită mai sus, cu 5 atomi care formează inel în inelul heteroaril monociclic; termenul "heteroaril cu 6 membri" se referă la o grupare heteroaril monociclică, aşa cum a fost definită mai sus, cu 6 atomi care formează inel în inelul heteroaril monociclic; şi termenul "heteroaril cu 5 sau 6 membri" se referă la o grupare heteroaril monociclică, aşa cum a fost definit mai sus, cu 5 sau 6 membri care formează inel în inelul heteroaril

monociclic. O grupare heteroaril poate fi opţional substituită cu 1 sau mai mulţi (de ex., 1 până la 5) substituenţi adecvaţi, atunci când se specifică astfel. Exemple de heteroarili monociclici includ pe cei cu 5 atomi care formează inel, incluzând unul până la trei heteroatomi, sau pe cei cu 6 atomi care formează inel, incluzând unul, doi sau trei heteroatomi de azot. Exemple de heteroarili biciclici condensaţi includ două inele monociclice condensate cu 5 şi/sau 6 membri, care includ unul până la patru heteroatomi.

Câteva exemple de grupări heteroaril includ piridinil (de ex., piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il), pirazinil, pirimidinil (de ex., pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, sau pirimidin5-il), piridazinil (de ex., piridazin-3-il, sau piridazin-4-il), tienil, furil, imidazolil (de ex., 1H-imidazol-4-il), pirolil, oxazolil (de ex., 1,3-oxazolil, 1,2-oxazolil), tiazolil (de ex., 1,2-tiazolil, 1,3-tiazolil), pirazolil (de ex., pirazol-1-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il), tetrazolil (de ex., 2H-tetrazol-5-il), triazolil (de ex., 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil), oxadiazolil (de ex., 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil sau 1,3,4-oxadiazolil), tiadiazolil (de ex., 1,3,4tiadiazolil, sau 1,2,4-tiadiazolil), chinolil, izochinolil, benzotienil, benzofuril, indolil, benzotiazolil, 1,2-benzoxazolil, 1H-imidazo[4,5-c]piridinil, imidazo[1,2-a]piridinil, 1Hpirolo[3,2-c]piridinil, imidazo[1,2-a]pirazinil, imidazo[2,1-c][1,2,4]triazinil, imidazo[1,5a]pirazinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, 1H-indazolil, 9H-purinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil, [1,2,4]triazolo[4,3b]piridazinil, izoxazolo[5,4-c]piridazinil, izoxazolo[3,4-c]piridazinil, pirazolo[1,5a]pirimidinil, 6,7-dihidro-5*H*-pirolo[1,2-b][1,2,4]triazolil, piridonă, pirimidonă, pirazinonă, pirimidinonă, 1H-imidazol-2(3H)-onă, *1H*-pirol-2,5-dionă, 3-oxo-2Hpiridazinil, 1H-2-oxo-pirimidinil, 1*H*-2-oxo-piridinil, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinil, 1*H*-2oxo-pirazinil, şi altele asemenea.

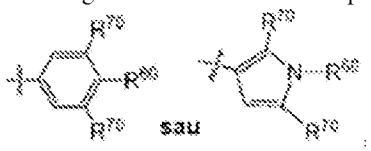
Aşa cum este utilizat aici, compusul cu Formula I, aşa cum este descris aici, include opţional substituţii şi variabile. Se înţelege că valenţa normală a fiecărui atom sau fragment desemnat (opţional substituit) nu este depăşită, şi că oricare dintre substituţiile opţionale are ca rezultat un compus stabil. De asemenea, se înţelege că combinaţiile de substituenţi şi/sau variabile opţionale sunt permise numai dacă astfel de combinaţii au ca rezultat un compus stabil.

Aşa cum este utilizat aici, cu excepţia cazului în care se specifică altfel, punctul de ataşare al unui substituent poate fi din orice poziţie adecvată a substituentului. De exemplu, piperidinil poate fi piperidin-1-il (ataşat prin atomul de azot al piperidinilului), piperidin-2-il (ataşat prin atomul de C la poziţia 2 a piperidinilului), piperidin-3-il (ataşat prin atomul de C la poziţia 3 a piperidinilului) sau piperidin-4-il (ataşat prin atomul de C la poziţia 4 a piperidinilului). Pentru un alt exemplu, piridinil (sau piridil) poate fi 2-piridinil (sau piridin-2-il), 3-piridinil (sau piridin3-il) sau 4-piridinil (sau piridin-4-il).

Aşa cum este utilizat aici, punctul de ataşare al unui substituent poate fi specificat pentru a indica poziţia în care substituentul este ataşat la un alt fragment. De exemplu, "(C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-" înseamnă că punctul de ataşare apare la partea "C_{1-4} alchil" din "(C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-".

Atunci când un fragment substituit sau opţional substituit este descris fără a se indica atomul prin intermediul căruia un astfel de fragment este legat la un substituent, atunci substituentul poate fi legat prin orice atom adecvat dintr-un astfel de fragment. De exemplu, într-un "(C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-" substituit, un substituent de pe cicloalchilalchil [adică, (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-] poate fi legat la orice atom de carbon de pe partea alchil sau de pe partea cicloalchil a cicloalchilalchilului. Combinaţii de substituenţi şi/sau variabile sunt permise numai dacă astfel de combinaţii au ca rezultat compuşi stabili.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "adiacent" în descrierea poziţiilor relative a două grupări substituente de pe o structură inelară se referă la două grupări substituente care sunt ataşate, respectiv, la doi atomi care formează inel ai aceluiaşi inel, în care cei doi atomi care formează inel sunt conectaţi în mod direct printr-o legătură chimică. De exemplu, în fiecare dintre următoarele structuri:



oricare dintre cele două grupări R^{70} este o grupare adiacentă lui R^{60}.

„Mamifere" se referă la animale vertebrate cu sânge cald, caracterizate prin secreţia de lapte de către femele pentru hrănirea puiului, cum ar fi cobai, şoareci, şobolani, gerbili, pisici, iepuri, câini, vite, capre, oi, cai, maimuţe, cimpanzei şi oameni.

Termenul "acceptabil farmaceutic" înseamnă substanţa (de ex., compuşii din invenţie) şi orice sare a acesteia, sau compoziţie care conţine substanţa sau sarea din invenţie care este adecvată pentru administrare la un pacient.

Aşa cum sunt utilizate aici, expresiile „solvent de reacţie inert" şi „solvent inert" se referă la un solvent sau un amestec al acestuia care nu interacţionează cu materiile prime, reactivii, intermediarii sau produsele într-un mod care afectează negativ randamentul produsului dorit.

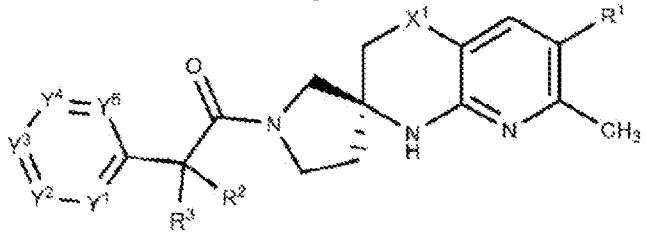
Aşa cum este utilizat aici, termenul "selectivitate" sau "selectiv" se referă la un efect mai mare al unui compus într-un prim test, în comparaţie cu efectul aceluiaşi compus într-un al doilea test. De exemplu, în compuşi „selectivi pentru intestin", primul test este pentru timpul de înjumătăţire a compusului în intestin şi al doilea test este pentru timpul de înjumătăţire a compusului în ficat.

"Cantitate eficientă terapeutic" înseamnă o cantitate a unui compus din prezenta invenţie care (i) tratează sau previne boala, afecţiunea sau tulburarea particulară; (ii) atenuează, ameliorează sau elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecţiunii sau tulburării particulare; sau (iii) previne sau întârzie debutul unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecţiunii sau tulburării particulare descrise aici.

Termenul „tratare", „tratează" sau „tratament", aşa cum este utilizat aici, include, atât tratament preventiv, adică profilactic, cât şi tratament paliativ, incluzând inversarea, ameliorarea, atenuarea sau încetinirea progresiei bolii (sau a tulburării sau a afecţiunii) sau orice leziune tisulară asociată cu unul sau mai multe simptome ale bolii (sau ale tulburării sau ale afecţiunii).

Aşa cum este utilizat aici, termenul "a pune în contact" se referă la reunirea fragmentelor indicate într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact a" MC4R cu un compus din invenţie include administrarea unui compus din prezenta invenţie la un mamifer, cum ar fi un om, care are MC4R, precum şi, de exemplu, introducerea unui compus din invenţie într-o probă care conţine un preparat celular sau purificat care conţine MC4R.

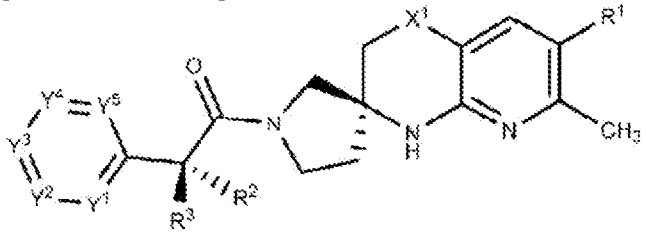
Varianta de realizare A2 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1, în care compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este un compus cu Formula Ia:



Ia

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi în care variabilele R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 sunt definite la fel ca cele din Varianta de realizare A1.

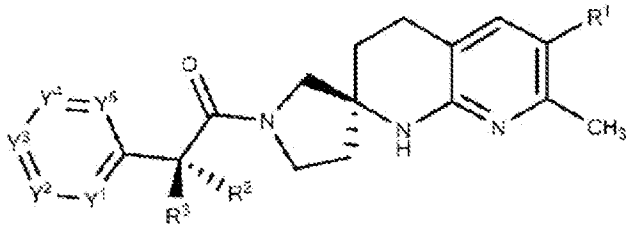
Varianta de realizare A3 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1 sau A2, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este un compus cu Formula II:



II

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi în care variabilele R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 sunt definite la fel ca cele din Varianta de realizare A1.

Varianta de realizare A4 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre Variantele de realizare A1 până la A3, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este un compus cu Formula III:



III

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi în care variabilele R^1, R^2, R^3, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 sunt definite la fel ca cele din Varianta de realizare A1.

Varianta de realizare A5 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care:

R^1 este H, halogen, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{3-6} cicloalchil, heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri opțional substituit cu 1 până la 4 C_{1-4} alchil, sau R^{1a}; R^{1a} este heteroaril cu 5 sau 6 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-$C_1$4 alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și $C_1$4 haloalcoxi; sau doi R^A adiacenți, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 5 sau 6 membri la care sunt atașați, formează un inel benzenic condensat sau un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A6 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este H, halogen sau un heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri.

Varianta de realizare A7 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este H sau halogen.

Varianta de realizare A8 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este H.

Varianta de realizare A9 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este halogen (de ex., CI).

Varianta de realizare A10 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este heterocicloalchil cu 4 până la 7

membri (de ex., tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil sau morfolino) opțional substituit cu 1 până la 4 C_{1-4} alchil.

Varianta de realizare A11 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este R^{1a}.

Varianta de realizare A12 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care:

R^1 este R^{1a}; și

R^{1a} este un heteroaril cu 5 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-$C_1$4 alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și $C_1$4 haloalcoxi; sau doi R^A adiacenți, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 5 sau 6 membri la care sunt atașați, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, - OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A13 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A11 sau A12, în care R^{1a} este un heteroaril cu 5 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A14 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A11 sau A12, în care R^{1a} este un heteroaril cu 5 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A15 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre Variantele de realizare A12 până la A14, în care fiecare dintre atomii care formează ciclul heteroarilului cu 5 membri al lui R^{1a} este un atom de carbon sau de azot. Varianta de realizare A16 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare

A11, în care R^{1a} este pirazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2-tiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3-tiazolil, imidazol, pirazolo[1,5-a]pirimidinil, sau [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, $C_1$4 haloalcoxi, și C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A17 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A11, în care R^{1a} este 1H-pirazol-4-il, 1H-1,2,4-triazol-3-il, 2H-1,2,3-triazol-4-il, 2Htetrazol-5-il, 1,2-tiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,3-tiazol-2-il, 1,3-tiazol-4-il,

1H-imidazol-4-il, pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il, sau [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, şi $C_3$4 cicloalchil.

Varianta de realizare A18 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care: R^1 este R^{1a}; şi R^{1a} este un heteroaril cu 5 membri substituit cu 2, 3 sau 4 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi; sau doi R^A adiacenţi, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 5 sau 6 membri la care sunt ataşaţi, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri sau un heterocicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2, sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi $C_1$4 haloalcoxi.

Varianta de realizare A19 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A18, în care doi R^A sunt adiacenţi şi ei, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 5 membri la care sunt ataşaţi, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri care este opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi; şi în care fiecare dintre reziduul R^A, dacă este prezent, este, în mod independent, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A20 este o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A18, în care doi R^A sunt adiacenţi şi ei, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 5 membri la care sunt ataşaţi, formează un heterocicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri, care este opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, $C_1$4 haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi; şi în care fiecare dintre reziduul R^A, dacă este prezent, este, în mod independent, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi $C_1$4 haloalcoxi.

Varianta de realizare A21 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care: R^1 este R^{1a}; şi R^{1a} este heteroaril cu 6 membri opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, $C_1$4 haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi $C_1$4 haloalcoxi; sau doi R^A adiacenţi, împreună cu cei doi atomi din inelul heteroarilului cu 6 membri la care sunt ataşaţi formează un inel benzenic condensat sau un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A22 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A21, în care R^{1a} este heteroaril cu 6 membri opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-$C_1$4 alchil-, în care fiecare dintre C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil şi (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opţional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, şi $C_1$4 haloalcoxi.

Varianta de realizare A23 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A21, în care R^{1a} este heteroaril cu 6 membri opţional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectaţi în mod independent, şi în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A24 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre Variantele de realizare A21 până la A23, în care fiecare dintre atomii care formează inelul heteroarilului cu 6 membri al lui R^{1a} este un atom de carbon sau de azot. Într-o altă variantă de realizare, 1, 2 sau 3 dintre atomii care formează inelul heteroarilului cu 6 membri al lui R^{1a} sunt atomi de azot (şi restul atomilor care formează inelul sunt atomi de carbon).

Varianta de realizare A25 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A21 până la A23, în care R^{1a} este piridinil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare dintre aceştia fiind

opțional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A26 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A21 până la A23, în care R^{1a} este piridin-2-il, piridin-3-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il sau pirimidin-5-il, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A27 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A21 până la A23, în care R^{1a} este pirimidinil opțional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A28 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A21 până la A23, în care R^{1a} este pirimidin-2-il opțional substituit cu 1 sau 2 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_34 cicloalchil.

Varianta de realizare A29 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A21 până la A23, în care R^{1a} este pirimidin-2-il.

Varianta de realizare A30 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este fenil, în care fenilul este substituit cu 3 sau 4 R^B selectați în mod independent, în care doi R^B adiacenți, împreună cu cei doi atomi care formează inelul fenilului la care sunt atașați, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH , -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_14 haloalcoxi; și în care fiecare dintre reziduul R^B este, în mod independent, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil;

Varianta de realizare A31 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A30, în care R^1 este 1,2-benzoxazolil (de ex., 2-benzoxazol-6-il) sau 1,3-benzotiazolil (de ex., 1,3-benzotiazol-5-il), fiecare fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

Varianta de realizare A32 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A4, în care R^1 este fenil, în care fenilul este substituit cu R^{B1} și opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, și C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A33 este o altă variantă de realizare a variantei de realizare A32, în care R^{B1} este 1,3,4-oxadiazolil (de ex., 1,3,4-oxadiazol-2-il), 1,2,4-oxadiazolil (de ex., 1,2,4-oxadiazol-3-il), sau 1,3-oxazolil (de ex., 1,3-oxazol-5-il), fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_14 haloalcoxi, și C_{3-4} cicloalchil.

Varianta de realizare A34 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3 și A5 până la A33, în care X^1 este CH_2. Varianta de realizare A35 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3 și A5 până la A33, în care X^1 este $CH(CH_3)$. Varianta de realizare A36 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H, F sau C_{1-4} alchil.

Varianta de realizare A37 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H, F sau C_{1-2} alchil.

Varianta de realizare A38 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H sau C_{1-4} alchil.

Varianta de realizare A39 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H sau C_{1-2} alchil.

Varianta de realizare A40 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H sau metil.

Varianta de realizare A41 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care R^2 este C_{1-4} alchil și R^3 este H. Varianta de realizare A42 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care R^2 este C_{1-2} alchil și R^3 este H. Varianta de realizare A43 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A35, în care R^2 este metil și R^3 este H.

Varianta de realizare A44 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A43, în care fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4.

Varianta de realizare A45 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A43, în care unul dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este N, iar fiecare dintre ceilalți este, în mod independent, CR^4.

Varianta de realizare A46 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A43, în care Y^3 este N, și fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4.

Varianta de realizare A47 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A43, în care doi dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 sunt N și fiecare dintre ceilalți Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4.

Varianta de realizare A48 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A43, în care Y^1 este N, Y^3 este N, și fiecare dintre Y^2, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4.

Varianta de realizare A49 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A48, în care fiecare R^4 este, în mod independent,

H, halogen, C_{1-2} alchil, C_{1-2} haloalchil, -N(C_{1-4} alchil)$_2$, C_{1-2} alcoxi sau C_{1-2} haloalcoxi. Varianta de realizare A50 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A48, în care fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI, -CH_3, C_1 fluoralchil, -OCH_3, sau C_1 fluoralcoxi.

Varianta de realizare A51 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A48, în care fiecare R^4 este, în mod independent, H, halogen sau C_{1-2} alcoxi.

Varianta de realizare A52 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A48, în care fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI sau-OCH_3.

Varianta de realizare A53 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A48, în care fiecare R^4 este, în mod independent, H, F sau -OCH_3.

Varianta de realizare A54 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care: R^1 este R^{1a};

R^{1a} este pirazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2-tiazolil, 1,3,4tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3-tiazolil, imidazolil, pirazolo[1,5-a]pirimidinil, sau [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, și C_{3-4} cicloalchil;

X^1 este CH_2 sau $CH(CH_3)$;

R^2 este C_{1-2} alchil și R^3 este H;

unul dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este N, și fiecare dintre ceilalți Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI, -CH_3, C_1 fluoralchil, -OCH_3, sau C_1 fluoralcoxi.

Varianta de realizare A55 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care: R^1 este R^{1a};

R^{1a} este 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil sau tetrazolil (de ex., 2H-tetrazol-5-il), fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenţi, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen ,-OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, și C_{3-4} cicloalchil; X^1 este CH_2;

R^2 este C_{1-2} alchil și R^3 este H;

Y^3 este N, şi fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, și Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI, -CH_3, C_1 fluoralchil, -OCH_3, sau C_1 fluoralcoxi.

Varianta de realizare A56 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care: R^1 este R^{1a};

R^{1a} este tetrazolil (de ex., 2*H*-tetrazol-5-il) opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil (de ex., R^{1a} este 2Htetrazol-5-il substituit cu C_{1-4} alchil, cum ar fi metil);

X^1 este CH_2;

R^2 este metil și R^3 este H;

Y^3 este N, și fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, și Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI sau-OCH_3.

Varianta de realizare A57 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care:

R^1 este R^{1a};

R^{1a} este pirazolil (de ex., 1*H*-pirazol-4-il) opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil (de ex., R^{1a} este 1Hpirazol-4-il substituit cu C_{1-4} alchil, cum ar fi metil);

X^1 este CH_2;

R^2 este metil și R^3 este H;

Y^3 este N, și fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, și Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI sau -OCH_3 (de ex., fiecare R^4 este, în mod independent, H, F sau-OCH_3).

Varianta de realizare A58 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care: R^1 este R^{1a};

R^{1a} este piridinil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil;

X^1 este CH_2 sau $CH(CH_3)$;

R^2 este C_{1-2} alchil şi R^3 este H;

unul dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 este N, şi fiecare dintre ceilalţi Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI, $-CHF_2$, sau $-OCH_3$.

Varianta de realizare A59 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care:

R^1 este R^{1a};

R^{1a} este piridinil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau

C_{3-4} cicloalchil;

X^1 este CH_2;

R^2 este C_{1-2} alchil şi R^3 este H;

Y^3 este N, şi fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F sau $-OCH_3$.

Varianta de realizare A60 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care:

R^1 este R^{1a};

R^{1a} este pirimidinil (de ex., pirimidin-2-il) opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil (de ex., R^{1a} este pirimidin-2-il nesubstituit);

X^1 este CH_2;

R^2 este metil şi R^3 este H;

Y^3 este N, şi fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI sau $-OCH_3$ (de ex., fiecare R^4 este, în mod independent, H, F sau-OCH_3).

Varianta de realizare A61 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care:

R^1 este R^{1a};

R^{1a} este [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil (de ex., R^{1a} este

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il nesubstituit);

X^1 este CH_2;

R^2 este metil şi R^3 este H;

Y^3 este N, şi fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI sau $-OCH_3$ (de ex., fiecare R^4 este, în mod independent, H, F sau-OCH_3).

Varianta de realizare A62 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care: R^1 este R^{1a};

R^{1a} este piridinil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare dintre aceştia fiind opţional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectaţi în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, sau C_{3-4} cicloalchil;

X^1 este CH_2 sau $CH(CH_3)$;

R^2 este C_{1-2} alchil şi R^3 este H;

fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI,-CH_3, $-CF_3$, $-CHF_2$, sau $-OCH_3$. Varianta de realizare A63 este o altă variantă de realizare a oricăreia dintre variantele de realizare A1 până la A3, în care:

R^1 este H;

X^1 este CH_2 sau $CH(CH_3)$; fiecare dintre R^2 şi R^3 este, în mod independent, H sau C_{1-2} alchil (de ex., fiecare dintre R^2 şi R^3 este H); fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, şi Y^5 este, în mod independent, CR^4; şi fiecare R^4 este, în mod independent, H, F, CI, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, sau $-OCH_3$ (de ex., fiecare R^4 este, în mod independent, H sau F, de exemplu, unul dintre R^4 este F şi fiecare dintre R^4 rămaşi este H).

Varianta de realizare A64 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1) furnizează un compus selectat dintre Exemplele 1 până la 201 din secţiunea EXEMPLE, sau o sare acceptabilă

farmaceutic a acestuia (sau compusul părinte al acestuia, în care compusul exemplificator, de exemplu, este o sare) descrisă aici.

Varianta de realizare A65 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1) furnizează un compus selectat dintre

2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1-il]2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă;

1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1/-/-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă;

2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă; și

2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{7-metil-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă,

sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Varianta de realizare A66 (o altă variantă de realizare a Variantei 1) furnizează un compus selectat dintre

(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă;

1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1 ,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă; și

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-9-onă, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Varianta de realizare A67 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1) furnizează un compus selectat dintre:

(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1;

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1;

2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2;

1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1; 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-1;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5 -clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1; şi

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Varianta de realizare A68 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1) furnizează un compus care este (2R)-2-(5-Fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Varianta de realizare A69 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A1) furnizează un compus care este (2R)-2-(5-Fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă. Varianta de realizare A70 (o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A69) furnizează o formă cristalină de (2R)-2-(5-Fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă. Într-o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A70, forma cristalină prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, selectat dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 ± 0,2°.

Într-o altă variantă de realizare a Variantei de realizare A70, forma cristalină este Forma I descrisă în Exemplul 14 de aici. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 8,7 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 11,1 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 13,3 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; şi 11,1 ± 0,2. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 + 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 ± 0,2. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; şi 26,0 + 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin patru (de ex., 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere, în mod substanţial aşa cum este arătat în Figura 1.

Fiecare variantă de realizare, Exemplu sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi revendicată individual sau grupată împreună în orice combinaţie cu orice număr din fiecare variantă de realizare descrisă aici.

Compusul spirociclic cu Formula I (incluzând în plus un compus cu Formula la, II sau III) din invenţie poate fi utilizat în oricare dintre compoziţiile, utilizările şi metodele farmaceutice din invenţie descrise aici.

Compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia din prezenta invenţie este un antagonist al MC4R. Astfel, prezenta invenţie furnizează în plus o metodă pentru antagonizarea MC4R (fie *in vitro, fie in vivo*), care cuprinde punerea în contact (incluzând incubarea) a MC4R cu compusul cu Formula I sau cu o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia (cum ar fi una selectată dintre Variantele de realizare A1 - A70 sau Exemplele 1-201 de aici) descrisă aici.

Cantitatea de compus cu Formula I sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia utilizată în oricare dintre metodele (sau utilizările) din prezenta invenţie este eficientă în antagonizarea MC4R.

O altă variantă de realizare a prezentei invenţii include utilizarea unui compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului (cum ar fi una selectată dintre Variantele de realizare A1 - A70 sau Exemplele 1-201 de aici) ca medicament, în special în care medicamentul este pentru utilizare în tratamentul unei afecţiuni, boli sau tulburări legate de MC4R, incluzând administrarea la un mamifer, cum ar fi un om, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantităţi eficiente terapeutic.

O altă variantă de realizare a prezentei invenţii include utilizarea unui compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului (cum ar fi una selectată dintre Variantele de realizare A1 - A70 sau Exemplele 1-201 de aici), pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei afecţiuni, boli sau tulburări legate de MC4R, incluzând administrarea la un mamifer, cum ar fi un om, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantităţi eficiente terapeutic.

O altă variantă de realizare a prezentei invenţii include utilizarea unui compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului (cum ar fi una selectată dintre Variantele de realizare A1 - A70 sau Exemplele 1-201 de aici) ca medicament, în special, în care medicamentul este pentru utilizare în tratamentul unei afecţiuni, boli sau tulburări selectate dintre caşexie [incluzând, de exemplu, caşexie asociată cu o boală cronică, cum ar fi caşexie asociată cu cancer, caşexie asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă, de exemplu, caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), caşexie asociată cu boală renală cronică (CKD); caşexie asociată cu tratamentul unei boli cronice, cum ar fi, caşexie asociată cu tratamentul cancerului sau caşexie asociată cu tratamentul insuficienţei cardiace (de ex., CHF)]; anorexie sau anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie şi/sau radioterapie); greaţă; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creştere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; slăbiciune musculară; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate (de ex., tulburare de stres posttraumatic sau PTSD); depresie; hipertensiune arterială; malnutriţie; obezitate (de ex., sarcopenie rezultată din obezitate cronică); disfuncţie sexuală; şi boală inflamatorie (de ex., o boală inflamatorie asociată cu anorexie sau cu caşexie sau cu sarcopenie sau cu pierdere musculară), incluzând administrarea la un mamifer, cum ar fi un om, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantităţi eficiente terapeutic de compus cu Formula I sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

O altă variantă de realizare a prezentei invenţii include utilizarea unui compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului (cum ar fi una selectată dintre Variantele de realizare A1 - A70 sau Exemplele 1-201 de aici), pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei afecţiuni, boli sau tulburări selectată dintre caşexie [incluzând, de exemplu, caşexie asociată cu o boală cronică, cum ar fi caşexie asociată cu cancer, caşexie asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă, de exemplu, caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), caşexie asociată cu boală renală cronică (CKD); caşexie asociată cu tratamentul unei boli cronice, cum ar fi, caşexie asociată cu tratamentul cancerului sau caşexie asociată cu tratamentul insuficienţei cardiace (de ex., CHF)]; anorexie sau anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie şi/sau radioterapie); greaţă; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creştere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; slăbiciune musculară; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate (de ex., tulburare de stres posttraumatic sau PTSD); depresie; hipertensiune arterială; malnutriţie; obezitate (de ex., sarcopenie rezultată din obezitate cronică); disfuncţie sexuală; şi boală inflamatorie (de ex., o boală inflamatorie asociată cu anorexie sau cu caşexie sau cu sarcopenie sau cu pierdere musculară), incluzând administrarea la un mamifer, cum ar fi un om, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantităţi eficiente terapeutic de compus cu Formula I sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

Compuşii din prezenta invenţie pot conţine centri asimetrici sau chirali şi, prin urmare, există în diverse forme stereoizomerice. Cu excepţia cazului în care se specifică altfel, se intenţionează să facă parte din prezenta invenţie toate formele stereoizomerice ale compuşilor din prezenta invenţie, precum şi amestecuri ale acestora, incluzând amestecuri racemice. În plus, prezenta invenţie cuprinde toţi izomerii geometrici şi de poziţie. De exemplu, dacă un compus din prezenta invenţie încorporează o legătură dublă sau un inel condensat, ambele forme *cis-* şi *trans-*, precum şi amestecurile, sunt cuprinse în sfera de întindere a invenţiei.

Compuşi chirali din invenţie (şi precursori chirali ai acestora) pot fi obţinuţi în formă îmbogăţită enantiomeric utilizând cromatografie, de obicei, cromatografie de lichid de înaltă presiune (HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC), pe o răşină cu o fază staţionară asimetrică şi cu o fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei, heptan sau hexan, care conţine de la 0 până la 50% izopropanol, de obicei, de la 2 până la 20%, şi de la 0 până la 5% de o alchilamină, de obicei, 0,1% dietilamină (DEA) sau izopropilamină. Concentrarea eluantului dă amestecul îmbogăţit. În cazul în care se utilizează SFC,

faza mobilă poate consta dintr-un fluid supercritic, de obicei, dioxid de carbon, care conţine 2-50% alcool, cum ar fi metanol, etanol sau izopropanol.

Amestecuri diastereomerice pot fi separate în diastereoizomerii lor individuali pe baza diferenţelor lor fizico-chimice, prin metode bine-cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, cum ar fi prin cromatografie şi/sau cristalizare fracţionată. Enantiomerii pot fi separaţi prin transformarea amestecului enantiomeric într-un amestec diastereomeric prin reacţie cu un compus optic activ adecvat (de ex., auxiliar chiral, cum ar fi un alcool chiral sau clorură de acid a lui Mosher), prin separarea diastereoizomerilor şi transformarea (de ex., hidroliza) diastereoizomerilor individuali în enantiomerii puri corespondenţi. Enantiomeri pot fi separaţi, de asemenea, prin utilizarea unei coloane HPLC chirale. Ca alternativă, stereoizomerii specifici pot fi sintetizaţi prin utilizarea unei materii prime optic active, prin sinteză asimetrică utilizând reactivi, substraturi, catalizatori sau solvenţi optic activi, sau prin transformarea unui stereoizomer în altul prin transformare asimetrică.

În unele variante de realizare, compuşii din invenţie pot avea atomi de carbon asimetrici. Legăturile carbon-carbon ale compuşilor cu Formula I pot fi descrise aici folosind o linie continuă ( ), o linie ondulată ( ), o pană plină ( ), sau o pană punctată ( ). Utilizarea unei linii continue pentru a reprezenta legăturile la atomi de carbon asimetrici este menită să indice faptul că sunt incluşi toţi stereoizomerii posibili (de ex., enantiomeri specifici, amestecuri racemice etc.) la acel atom de carbon. Utilizarea unei pene, fie plină, fie punctată pentru a reprezenta legături la atomi de carbon asimetrici este menită să indice faptul că numai stereoizomerul arătat este menit să fie inclus. Utilizarea unei linii ondulate pentru a reprezenta legături la atomi de carbon asimetrici este menită să indice că stereochimia este necunoscută (cu excepţia cazului în care se specifică altfel). Este posibil ca compuşii din invenţie să conţină mai mult decât un atom de carbon asimetric. În aceşti compuşi, utilizarea unei linii continue pentru a reprezenta legături la atomi de carbon asimetrici este menită să indice faptul că toţi stereoizomerii posibili sunt meniţi să fie incluşi. De exemplu, cu excepţia cazului în care se precizează altfel, se intenţionează ca compuşii din invenţie să poată exista sub formă de enantiomeri şi diastereomeri sau sub formă de racemaţi şi amestecuri ale acestora. Utilizarea unei linii continue pentru a reprezenta legături la unul sau mai mulţi atomi de carbon asimetrici într-un compus din invenţie şi utilizarea unei pene pline sau punctate pentru a reprezenta legături la alţi atomi de carbon asimetrici din acelaşi compus sunt menite să indice faptul că este prezent un amestec de diastereoizomeri.

În cazul în care compuşii din prezenta invenţie posedă doi sau mai mulţi centri stereogenici, şi stereochimia absolută sau relativă este dată în denumire, denumirile R şi S se referă, respectiv, la fiecare centru stereogenic în ordine numerică crescătoare (1, 2, 3, etc.) conform schemelor convenţionale de numere IUPAC pentru fiecare moleculă. În cazul în care compuşii din prezenta invenţie posedă unul sau mai mulţi centri stereogenici şi nu este dată în denumire nicio stereochimie sau structură, se înţelege că se intenţionează ca denumirea sau structura să cuprindă toate formele compusului, incluzând forma racemică.

Compuşii din această invenţie pot conţine duble legături de tip olefină. Atunci când astfel de legături sunt prezente, compuşii din invenţie există sub formă de configuraţii cis şi trans şi sub formă de amestecuri ale acestora. Termenul "cis" se referă la orientarea a doi substituenţi cu referire unul la celălalt şi la planul inelului (fie ambii "în sus", fie ambii "în jos"). În mod analog, termenul "trans" se referă la orientarea a doi substituenţi cu referire unul la celălalt şi la planul inelului (substituenţii fiind pe părţile opuse ale inelului).

Este, de asemenea, posibil ca intermediarii şi compuşii din prezenta invenţie să poată exista în diverse forme tautomerice, şi toate aceste forme sunt cuprinse în sfera de întindere a invenţiei. Termenul „tautomer” sau „formă tautomerică” se referă la izomeri structurali cu diverse energii care sunt interconvertibili printr-o barieră energetică scăzută. De exemplu, tautomerii de proton (cunoscuţi, de asemenea, ca tautomeri prototropici) includ interconversii prin migrarea unui proton, cum ar fi izomerizări ceto-enol şi imină-enamină.

Tautomerii de valenţă includ interconversii prin reorganizarea unora dintre electronii de legătură.

În sfera de întindere a compuşilor revendicaţi din prezenta invenţie sunt toţi stereoizomerii, izomerii geometrici şi formele tautomerice ale compuşilor cu Formula I, incluzând compuşi care prezintă mai mult decât un tip de izomerie, şi amestecuri de unul sau mai multe dintre acestea. De asemenea, sunt incluse săruri de adiţie acidă sau bazică, în care contraionul este optic activ, de exemplu, D-lactat sau Llizină, sau racemic, de exemplu, DL-tartrat sau DL-arginină.

Prezenta invenţie include toţi compuşii cu Formula I marcaţi izotopic acceptabili farmaceutic, în care unul sau mai mulţi atomi sunt înlocuiţi cu atomi care au acelaşi număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau de numărul de masă găsit în mod obişnuit în natură.

Exemple de izotopi adecvaţi pentru includere în compuşii din invenţie includ izotopi de hidrogen, cum ar fi ^{2}H şi ^{3}H, de carbon, cum ar fi ^{11}C, ^{13}C şi ^{14}C, de clor, cum ar fi ^{36}Cl, de fluor, cum ar fi ^{18}F, de

iod, cum ar fi ^{123}I, ^{124}I si ^{125}I, de azot, cum ar fi ^{13}N şi ^{15}N, de oxigen, cum ar fi ^{15}O, ^{17}O şi ^{18}O, de fosfor, cum ar fi ^{32}P, şi de sulf, cum ar fi ^{35}S.

Anumiţi compuşi cu Formula I marcaţi izotopic, de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studiile de distribuţie a medicamentului şi/sau a substratului în ţesut. Izotopii radioactivi de tritiu, adică ^{3}H şi carbon-14, adică ^{14}C, sunt deosebit de utili în acest scop, având în vedere uşurinţa lor de încorporare şi mijloacele gata pentru detectare.

Înlocuirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, adică ^{2}H, poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, timp de înjumătăţire *in vivo* crescut, sau cerinţe de dozare redusă şi, prin urmare, pot fi preferate în anumite circumstanţe.

Substituirea cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O şi ^{13}N, poate fi utilă în studiile de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării substratului de către receptor.

Compuşi cu Formula I marcaţi izotopic pot fi preparaţi, în general, prin tehnici convenţionale cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, sau prin procedee analoge celor descrise în Exemplele şi Preparările însoţitoare utilizând reactivi marcaţi izotopic corespunzători în locul reactivului nemarcat folosit anterior.

Compuşii din prezenta invenţie pot fi izolaţi şi utilizaţi *în sine,* sau atunci când este posibil, sub forma sării lor acceptabile farmaceutic. Termenul "săruri" se referă la săruri anorganice şi organice ale unui compus din prezenta invenţie. Aceste săruri pot fi preparate *in situ* în timpul izolării şi purificării finale ale unui compus, sau prin tratare separată a compusului cu un acid organic sau anorganic adecvat şi izolarea sării astfel formate.

Săruri cuprinse în termenul „săruri acceptabile farmaceutic" se referă la compuşii din această invenţie care sunt preparaţi, în general, prin reacţia bazei libere cu un acid organic sau anorganic adecvat pentru a furniza o sare a compusului din invenţie care este adecvată pentru administrare la un pacient. Săruri de adiţie acidă adecvate sunt formate din acizi care formează săruri netoxice. Exemple includ săruri acetat, adipat, aspartat, benzoat, besilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsilat, citrat, ciclamat, edisilat, esilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorfosfat, hibenzat, clorhidrat/clorură, bromhidrat/bromură, iodhidrat/iodură, isetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesilat, metilsulfat, naftilat, 2-napsilat, nicotinat, azotat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrogen fosfat/dihidrogen fosfat, piroglutamat, zaharat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosilat, trifluoracetat şi xinofoat. Vezi, de ex., Berge şi colab. J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977); Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use al lui Stahl şi Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Compuşii cu Formula I şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot exista în forme nesolvatate şi solvatate. Termenul „solvat" este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular care cuprinde compusul cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi una sau mai multe molecule de solvent acceptabile farmaceutic, de exemplu, etanol. Termenul „hidrat" este folosit atunci când solventul menţionat este apă.

Un sistem de clasificare acceptat în prezent pentru hidraţii organici este unul care defineşte hidraţi de situs izolat, de canal, sau coordonaţi cu ioni metalici - vezi Polymorphism in Pharmaceutical Solids al lui K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidraţii de situs izolat sunt cei în care moleculele de apă sunt izolate, pentru a nu fi în contact direct între ele, prin molecule organice care intervin. În hidraţii de canal, moleculele de apă se află în canalele reticulate unde se află lângă alte molecule de apă. În hidraţi coordonaţi cu ioni metalici, moleculele de apă sunt legate de ionul metalic.

Atunci când solventul sau apa sunt strâns legate, complexul poate avea o stoichiometrie bine definită, independent de umiditate. Atunci când, totuşi, solventul sau apa se leagă slab, ca în solvaţii de canal şi în compuşii higroscopici, conţinutul de apă/solvent poate depinde de umiditate şi de condiţiile de uscare. În astfel de cazuri, nestoichiometria va fi regula.

De asemenea, în sfera de întindere a invenţiei sunt incluse complexe cu mai multe componente (altele decât săruri şi solvaţi), în care medicamentul şi cel puţin o altă componentă sunt prezente în cantităţi stoichiometrice sau nestoichiometrice. Complexe de acest tip includ clatraţi (complexe de incluziune medicament-gazdă) şi co-cristale. Acestea din urmă sunt definite, de obicei ca complexe cristaline de constituenţi moleculari neutri care sunt legaţi împreună prin interacţiuni necovalente, dar ar putea fi, de asemenea, un complex al unei molecule neutre cu o sare. Cocristalele pot fi preparate prin cristalizare în topitură, prin recristalizare din solvenţi sau prin măcinare fizică a componentelor împreună - vezi O. Almarsson şi M. J. Zaworotko, Chem. Com., 17, 1889-1896 (2004). Pentru o revizuire generală a complexelor cu mai multe componente, vezi Haleblian, J. Pharm. Sci., 64 (8), 12691288 (1975).

Compuşii din invenţie includ compuşi cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, aşa cum a fost definit mai sus, polimorfi şi izomeri ai acestora (incluzând izomeri optici, geometrici şi tautomerici), aşa cum este definit în continuare, şi compuşi cu Formula I marcaţi izotopic, sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați sub formă de promedicament. Astfel, anumiți derivați ai compușilor cu Formula I sau ai sărurilor lor acceptabile farmaceutic, care pot avea ei înșiși activitate farmacologică mică sau deloc pot, atunci când sunt administrați în sau pe corp, să fie transformați în compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic care au activitatea dorită, de ex., prin scindare hidrolitică. Astfel de derivați sunt denumiți 'promedicamente'. [Informații suplimentare despre utilizarea promedicamentelor pot fi găsite în 'Prodrugs as Novel Delivery Systems', vol. 14, Seria de simpozioane ACS (T. Higuchi și W. Stella) și în 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).]

Promedicamente pot fi produse, de exemplu, prin înlocuirea funcționalităților adecvate prezente în compușii cu Formula I sau în sărurile lor acceptabile farmaceutic cu anumite fragmente cunoscute de persoanele de specialitate în domeniu ca 'pro-fragmente', așa cum este descris, de exemplu, în „Design of Prodrugs" a lui H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Câteva exemple de astfel de promedicamente includ:

(i) în cazul în care compusul cu Formula I sau sarea lui acceptabilă farmaceutic conține o funcționalitate alcool (-OH), un eter al acestuia, de exemplu, înlocuirea hidrogenului cu (C_1-C_6)alcanoiloximetil; sau un ester fosfat (-O-PO_3H_2) sau ester sulfat (-O-SO_3H) sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora; și

(ii) o amidă sau carbamat cu funcționalitatea amino prezentă în Formula (I) sau (II), în care hidrogenul grupării amino NH este înlocuit cu (C_1-C_{10})alcanoil sau, respectiv, (C_1-C_{10})alcoxicarbonil.

De asemenea, sunt descriși metaboliții activi ai compușilor cu Formula I (incluzând promedicamente) sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, adică compuși formați in vivo la administrarea medicamentului, adesea prin oxidare sau dealchilare.

Câteva exemple de metaboliți în conformitate cu invenția includ:

(i) în cazul în care compusul cu Formula I sau sarea lui acceptabilă farmaceutic conține o grupare metil, un derivat hidroximetil al acesteia (-CH_3 -> -CH_2OH) și

(ii) în cazul în care compusul cu Formula I sau sarea lui acceptabilă farmaceutic conține o grupare alcoxi, un derivat hidroxi al acesteia (-OR -> -OH).

Anumiți compuși din prezenta invenție pot exista în mai mult decât o formă cristalină (denumite în general „polimorfi"). Polimorfii pot fi preparați prin cristalizare în diverse condiții, de exemplu, folosind diferiți solvenți sau diferite amestecuri de solvenți pentru recristalizare; cristalizare la diferite temperaturi; și/sau diverse moduri de răcire, care variază în timpul cristalizării de la răcire foarte rapidă la foarte lentă.

Polimorfii pot fi obținuți, de asemenea, prin încălzirea sau topirea compusului din prezenta invenție urmată de răcire treptată sau rapidă. Prezența polimorfilor poate fi determinată prin spectroscopie RMN cu sondă solidă, spectroscopie IR, calorimetrie de scanare diferențială, difracție de raze X în pulbere, sau prin alte tehnici.

În general, compușii din această invenție pot fi obținuți prin procese care includ procese analoge celor cunoscute în domeniul chimiei, în special, în lumina descrierii conținute aici. Anumite procese pentru fabricarea compușilor din această invenție sunt furnizate ca caracteristici suplimentare ale invenției și sunt ilustrate prin următoarele scheme de reacție. Alte procese pot fi descrise în secțiunea experimentală. Schemele de sinteză specifice pentru prepararea compușilor cu Formula I sau a sărurilor lor acceptabile farmaceutic sunt prezentate mai jos. Este de reținut că tetrazolii sunt, în general, un o grupare funcțională cu energie mare și trebuie să se aibă grijă la sinteza și manipularea moleculelor care conțin tetrazol.

Compușii din prezenta invenție pot fi sintetizați prin căi de sinteză care includ procese analoge celor bine-cunoscute în domeniul chimiei, în special, în lumina descrierii conținute aici. Materiile prime sunt în general disponibile din surse comerciale, cum ar fi MilliporeSigma (Milwaukee, WI) sau sunt preparate cu ușurință folosind metode bine-cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu [de exemplu, sunt preparate prin metode descrise în general în Louis F. Fieser și Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (ed. 1967-1999), sau Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluzând suplimente (disponibile, de asemenea, *prin* baza de date online *Beilstein*)]. Mulți dintre compușii utilizați aici sunt în legătură cu, sau sunt derivați din, compuși pentru care există un mare interes științific și o nevoie comercială și, în consecință, mulți astfel de compuși sunt disponibili comercial sau sunt raportați în literatură sau sunt ușor de preparat din alte substanțe disponibile în mod obișnuit, prin metode care sunt raportate în literatură.

La prepararea compușilor cu Formula I sau a sărurilor lor, este de remarcat faptul că unele dintre metodele de preparare descrise aici pot necesita protejarea la distanță a funcționalității (de ex., amină primară, amină secundară, carboxil în precursori cu Formula I). Necesitatea unei astfel de protejări va varia în funcție de natura funcționalității la distanță și de condițiile metodelor de preparare. Necesitatea unei astfel de protejări este determinată cu ușurință de o persoană de specialitate în domeniu. Utilizarea unor astfel de metode de protejare/deprotejare face parte, de asemenea, din cunoștințele persoanelor de

specialitate în domeniu. Pentru o descriere generală a grupărilor protectoare și a utilizării lor, vezi T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, ediția a 5-a, John Wiley & Sons, New York, 2014. De exemplu, anumiți compuși conțin amine primare sau funcționalități ale acidului carboxilic care pot interfera cu reacțiile din alte situsuri ale moleculei dacă sunt lăsate neprotejate. În consecință, astfel de funcționalități pot fi protejate cu o grupare protectoare adecvată, care poate fi îndepărtată într-o etapă ulterioară. Grupări protectoare adecvate pentru protejarea aminei și a acidului carboxilic includ acele grupări protectoare utilizate în mod obișnuit în sinteza peptidelor (cum ar fi Nterț-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz) și 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc) pentru amine, și esteri alchilici sau benzilici inferiori pentru acizi carboxilici) care, în general, nu sunt reactivi chimic în condițiile de reacție descrise și, de obicei, pot fi îndepărtați fără a modifica chimic alte funcționalități ale compușilor cu Formula I.

Reacțiile pot fi monitorizate conform oricărei metode adecvate cunoscute în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (de ex., ^{1}H sau ^{13}C), spectroscopie în infraroșu, spectrofotometrie (de ex., UV-vizibil), spectrometrie de masă, sau prin metode cromatografice, cum ar fi cromatografie de lichid de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografie în strat subțire (TLC).

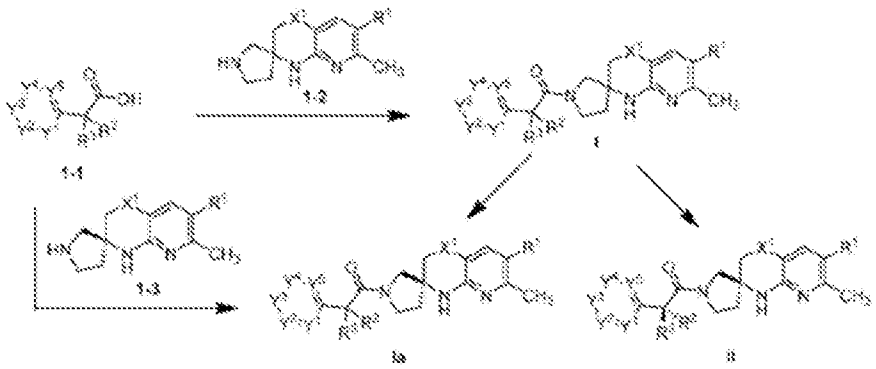
Compuși cu Formula I, săruri și intermediari ai acestora pot fi preparați conform următoarelor scheme de reacție și discuției însoțitoare. Schemele de reacție descrise mai jos sunt destinate să furnizeze o descriere generală a metodologiei folosite la prepararea compușilor din prezenta invenție. Unii dintre compușii din prezenta invenție conțin un singur centru chiral cu denumire stereochimică (R sau S) și alții vor conține doi centri chirali separați cu denumire stereochimică (R sau S). Va fi evident pentru o persoană de specialitate în domeniu că majoritatea transformărilor sintetice poate fi efectuată într-o manieră similară, indiferent dacă materialele sunt îmbogățite enantiomeric sau racemice. Mai mult, rezoluția la materialul optic activ dorit poate avea loc în orice moment dorit al succesiunii utilizând metode binecunoscute, cum sunt cele descrise aici și în literatura de chimie.

Cu excepția cazului în care se indică altfel, R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, și Formula structurală I (incluzând, de ex., la, II) din schemele de reacție și discuțiile care urmează sunt așa cum este definit aici, sau în concordanță cu cele descrise aici. În general, compușii din această invenție pot fi obținuți prin procese care includ procese analoge celor cunoscute în domeniul chimiei, în special, în lumina descrierii conținute aici. Anumite procese pentru fabricarea compușilor din această invenție și a intermediarilor acestora sunt furnizate ca caracteristici suplimentare ale invenției și sunt ilustrate prin următoarele scheme de reacție. Alte procese sunt descrise în secțiunea experimentală. Schemele și exemplele furnizate aici (incluzând descrierea corespondentă) sunt doar pentru ilustrare și nu sunt destinate să limiteze sfera de întindere a prezentei invenții.

În schemele de reacție care urmează, variabilele X^c, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, LG^1, LG^2, LG^3, LG^4, PG^1, PG^2, PG^3, PG^4, PG^5, PG^6, PG^7, și PG^8 sunt așa cum este descris aici sau în concordanță cu cele descrise în revendicările pentru Formula **I**, cu excepția cazului în care se menționează altfel. Pentru fiecare dintre variabile, semnificația acesteia rămâne aceeași cu cea descrisă inițial, cu excepția cazului în care se indică altfel într-o apariție ulterioară.

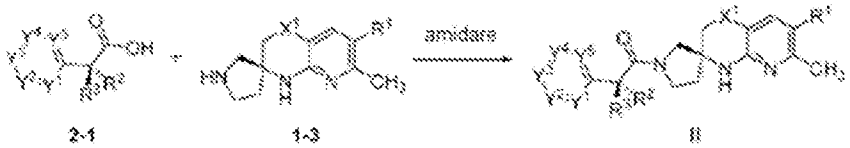
Schema 1 se referă la sinteza compușilor cu Formula **I, Ia,** și **II.** Acizi cu formula **1-1** pot reacționa cu amine cu formula **1-2** (sau săruri ale acestora) folosind condiții standard de amidare cu reactivi de cuplare, cum ar fi 2,4,6-trioxid de 1,1'carbonildiimidazol, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinan (T3P), hexafluorfosfat de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)- *N*,*N*,*N*',*N*',-tetrametiluroniu (HATU), sau alții, pentru a se obține compuși cu Formula **I**. Ca alternativă, acizi cu formula **1-1** pot reacționa cu amine cu formula **1-3** într-un mod analog pentru a forma compuși cu formula **Ia.** Acizi cu formula **1-1** pot fi achiziționați, sintetizați așa cum este descris în Org. Process Res. Dev. 1997, 1, 72, sau pot fi sintetizați așa cum este descris aici. Amine cu formula **1-2** pot fi sintetizate așa cum este descris aici. Compuși cu formula I care conțin amestecuri de enantiomeri sau diastereomeri pot fi separați utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală atunci când este necesar să fie separați în diastereomeri sau enantiomeri individuali după cum se dorește pentru a produce compuși cu formula **Ia** sau **II**.

Schema 1



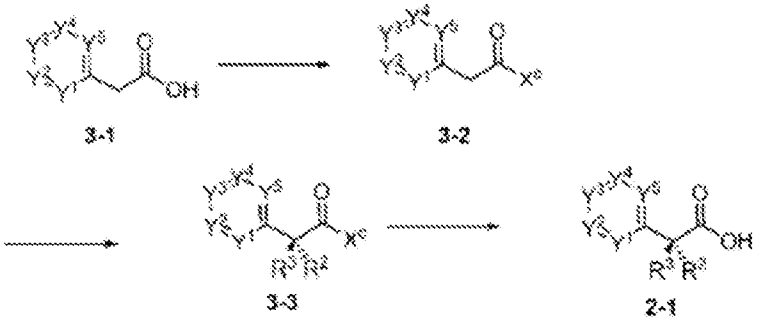
Schema 2 descrie o sinteză alternativă a compușilor cu formula **II** atunci când este utilizat un enantiomer unic al acizilor cu formula **2-1** (un subtip de acizi cu formula **1-1**). Unii acizi cu formula **2-1** pot fi racemizați sau epimerizați în unele condiții generale de amidare, așa cum este descris în Schema 1. În schimb, prin folosirea de temperaturi mai scăzute, folosind solvenți care ajută la dizolvarea reactanților, folosind aditivi cum ar fi săruri de imidazoliu sau piridiniu, sau alte metode descrise în Org. Process Res. Dev. 2016, 20 140; Org. Lett. 2012, 14, 1970; sau Org. Process Res. Dev. 2009, 13, 106, sau utilizând baza liberă de amine cu formula **1-3,** excesul mare de enantiomeri ar putea fi reținut pe toată durata reacției. Ca alternativă, dacă sunt utilizate condiții generale sau dacă are loc epimerizarea sau racemizarea, amestecul de diastereomeri format poate fi separat utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau poate fi separat sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiții tipice de rezoluție pentru a forma compuși cu Formula **II**.

Schema 2



Schema 3 descrie o metodă de sinteză a acizilor cu formula **2-1,** în mod selectiv, sub forma unui enantiomer unic. Acizi cu formula **3-1** pot fi achiziționați sau sintetizați folosind metode descrise în literatură sau aici, și reacționează cu un auxiliar chiral bine-cunoscut (X^c), cum ar fi de tip Evans (oxazolidinone optic pure), de tip Myers (derivat de pseudoefedrină) sau cu altele descrise în literatură pentru a forma intermediari cu formula **3-2.** Tratamentul compușilor cu formula **3-2** cu o bază puternică, cum ar fi diizopropilamidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de sodiu, bis(trimetilsilil)amidă de potasiu sau altele asemenea, și cu o halogenură de alchil (atunci când R^2 și/sau R^3 este o grupare alchil) sau cu alți electrofili, cum ar fi *N*-fluorbenzensulfonimidă (atunci când R^2 și/sau R^3 este un fluor), poate forma compuși cu formula **3-3** cu exces diastereomeric mare. Condițiile de hidroliză a grupării X^c din compușii cu formula 3-3 depinde de proprietățile individuale, dar adesea reactivi (baze anorganice), cum ar fi hidroxid de potasiu pur sau apos, hidroxid de sodiu, hidroxid de litiu cu sau fără peroxid de hidrogen și solvenți protici cum ar fi metanol, etanol sau alții, sau solvenții aprotici cum ar fi, printre alții, tetrahidrofuranul pot fi utilizați pentru a forma compuși cu formula **2-1.**

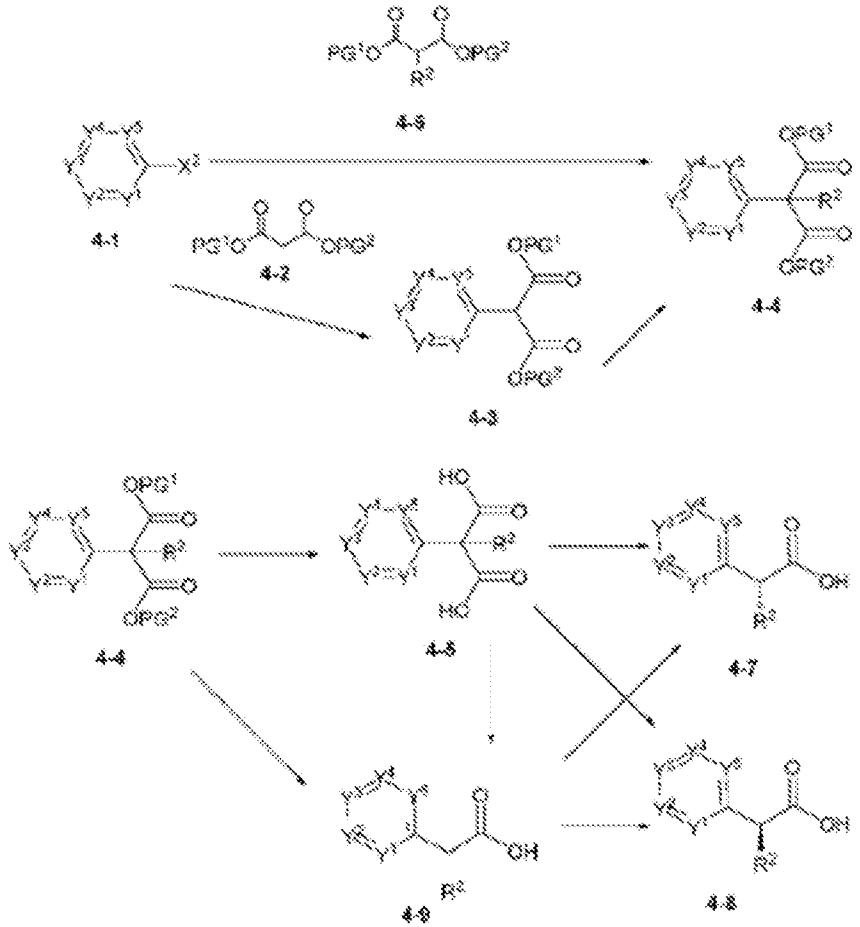
Schema 3



Schema 4 descrie metode care ar putea fi utilizate pentru a sintetiza acizi cu formula **4-9** (un subtip de compuși cu formula **1-1), 4-7** (un subtip de compuși cu formula **2-1),** sau **4-8** (un subtip de compuși cu formula **2-1).** Compuși aril sau heteroaril cu formula **4-1** [în care X^2 este o halogenură (de ex., F, CI, Br sau I) sau o grupare scindabilă, cum ar fi -OTf] pot reacționa cu malonați diprotejați cu formula **42** (în care PG^1

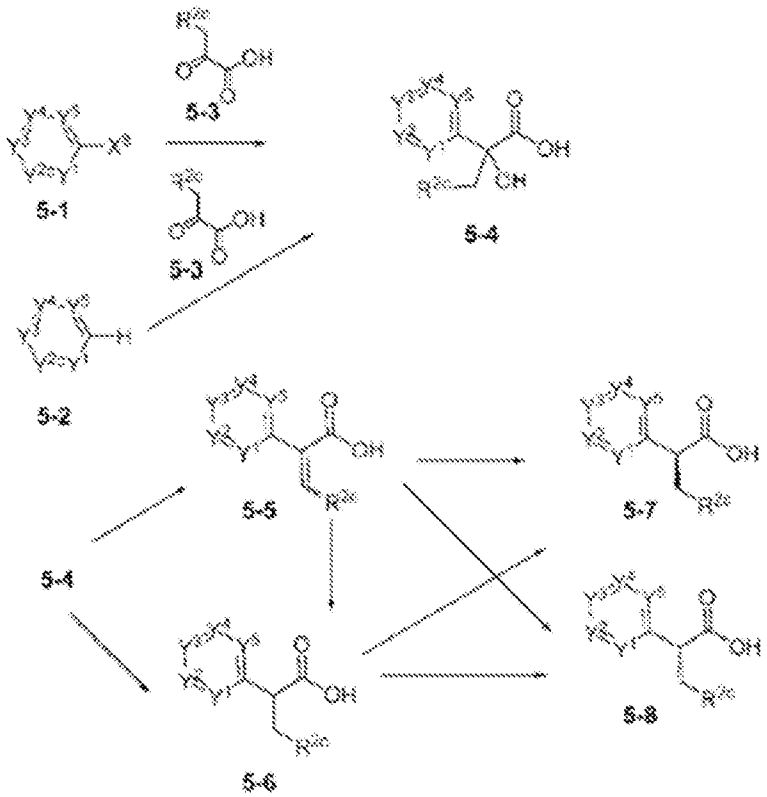
poate fi metil, etil, *terț*-butil, benzil, *p*-metoxibenzil, sau altele, și PG^2 poate fi o grupare protectoare îndepărtată ortogonal selectată din aceleași opțiuni, sau poate fi aceeași grupare protectoare) utilizând condiții S_NAr sau prin cuplare încrucișată utilizând un catalizator de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu(II) sau tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) [$Pd_2(dba)_3$], sau alții cu un interval de liganzi fosfină disponibili sau un catalizator de cupru, cum ar fi iodură de cupru (I) sau un ligand acid, cum ar fi acid 2-picolinic, așa cum este descris în Org. Lett. 2007, 9, 3469, pentru a se obține intermediari cu formula **4-3.** Compuși cu formula **4-3** ar putea fi tratați cu o bază adecvată, cum ar fi hidrură de sodiu, diizopropilamidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de sodiu, bis(trimetilsilil)amidă de potasiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, sau altele asemenea, și ulterior este alchilată cu reactivi de alchilare, cum ar fi iodură de metil, iodură de etil sau alții, agenți de fluorurare, cum ar fi *N*-fluorbenzensulfonimidă sau alți electrofili, pentru a se obține compuși cu formula **4-4**. Ca alternativă, compuși cu formula **4-1** pot reacționa cu compuși cu formula **4-6** pentru a forma direct compuși cu formula **4-4** (în condiții similare ca transformarea compușilor cu formula **4-1** în compuși cu formula **43)**. Îndepărtarea grupărilor protectoare ale compușilor cu formula **4-4** se poate realiza utilizând metode standard (hidroliză bazică sau acidă); sau atunci când PG^1 sau PG^2 este benzil, prin folosirea catalizatorilor de paladiu cu hidrogen sau surse de reducere cum ar fi formiat, trialchilsilani sau altele pentru a forma intermediari cu formula **4-5**. Ca alternativă, compuși cu formula **4-4** pot forma direct acizi cu formula **4-9** în condiții similare (cu cele de la producerea compușilor cu formula **45)** sau în cele care pot necesita temperaturi ridicate. Di-acizii cu formula **4-5** pot fi de asemenea mono-decarboxilați pentru a furniza acizi racemici cu formula **4-9** utilizând bază, acid, oxid de cupru (I), prin încălzire sau în alte condiții adecvate. Acizi cu formula **4-9** care conțin amestecuri de enantiomeri pot fi separați utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau pot fi separați și izolați sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiții de rezoluție clasice, așa cum este descris în Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 53, sau un enantiomer poate fi transformat selectiv într-un ester utilizând biocataliză, așa cum este descris în Adv. Synth. Catal., 2009, 351, 2333 (vezi, de asemenea, J. Org. Chem. 2003, 68, 7234) și este separat pentru a forma acizi cu formula **4-7** sau **4-8** cu exces enantiomeric mare. Di-acizii cu formula **4-5** pot fi, de asemenea, mono-decarboxilați folosind biocataliză, cum ar fi enzime Aril Malonat Decarboxilază (AMDază) pentru a furniza un enantiomer unic de compuși cu formula **4-7** sau **4-8** cu exces enantiomeric mare. Vezi, de ex., (a) J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4077; (b) 0 Eur J. Biochem. 1992, 210, 475; (c) Appl. Environ. Microbiol. 2007, 73, 5676; (d) Appl. Microbiol. Biotehnologia. 2016, 100, 8621.

Schema 4



Schema 5 se referă la sinteza acizilor cu formula **5-6** (un subtip de compuși cu formula **1-1), 5-7** (un subtip de compuși cu formula **2-1),** și **5-8** (un subtip de compuși cu formula **2-1)** în care R^{2c} poate fi, de exemplu, H, alchil, C_{3-4} cicloalchil etc. (vezi definițiile lui R^2 sau R^3). Halogenuri de aril sau heteroaril cu formula **5-1** (în care X^3 este I, Br sau, în unele cazuri, CI) pot fi achiziționate sau sintetizate folosind metode familiare celor instruiți în domeniul sintezei. Halogenuri de aril sau heteroaril cu formula **5-1** pot reacționa cu un reactiv adecvat pentru a efectua un schimb metal**halogen,** cum ar fi *n*-butil litiu, clorură de izopropilmagneziu sau baze similare care conțin metale, sau magneziu metalic, și sunt stinse cu un compus dicarbonil cu formula **5-3** pentru a se obține compuși cu formula **5-4**. Ca alternativă, arene sau heteroarene cu formulă **5-2** pot fi deprotonatate direct cu o bază puternică similară sau cu reactivi, cum ar fi diizopropilamidă de litiu, 2,2,6,6-tetrametilpiperididă de litiu, bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)zinc, sau alte variații ale acestora, și reacționează cu compuși dicarbonil cu formula **5-3** pentru a forma compuși cu formula **5-4.** Compuși cu formula **5-4** ar putea fi tratați cu acid puternic, cum ar fi acid clorhidric, acid sulfuric, dietil eterat de trifluorură de bor sau alți acizi Bronsted sau Lewis, pentru a forma compuși cu formula **5-5.** Compuși cu formula **5-5** ar putea fi tratați cu agenți reducători, cum ar fi silani, în prezența acizilor, sau cu hidrogen și cu un catalizator metalic, cum ar fi paladiu, pentru a forma compuși cu formula **5-6**. Ca alternativă, compuși cu formula **5-4** ar putea fi, de asemenea, tratați cu acizi similari în prezența unui agent reducător, cum ar fi silan, sau cu hidrogen și cu un catalizator metalic, cum ar fi paladiu, pentru a forma acizi cu formula **5-6**. Ca alternativă, compuși cu formula **5-5** ar putea fi tratați cu hidrogen și metale, cum ar fi ruteniu sau rodiu sau altele, și cu un ligand chiral, sau prin multe alte metode cum ar fi cele descrise în Org. Chem. Front. 2014, 1, 155 pentru a forma selectiv acizi cu formula **5-7** sau **58** cu exces enantiomeric mare. Ca alternativă, compuși cu formula **5-5** pot fi transformați cu un biocatalizator, cum ar fi ENE-reductază (așa cum este descris în ACS Catal. 2018, 8, 3532), sau prin alte metode pentru a forma selectiv compuși cu formula **5-7** sau **5-8** în exces enantiomeric mare. Ca alternativă, compuși cu formula **5-6** care conțin amestecuri de enantiomeri pot fi separați utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală sau pot fi separați și izolați sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiții de rezoluție tipice pentru a forma compuși cu formula generală **5-7** sau **5-8.**

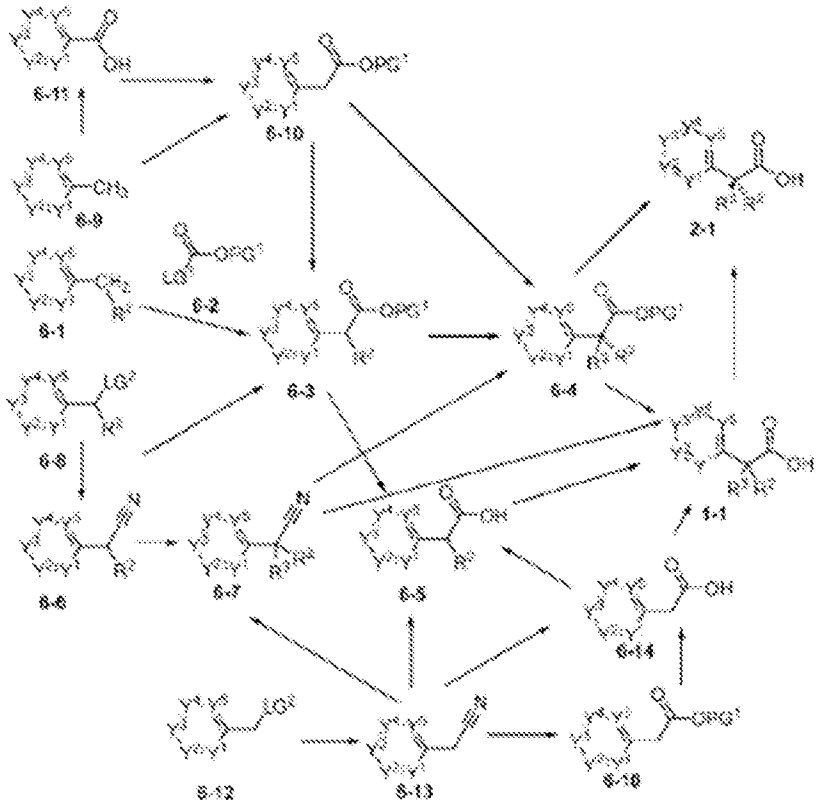
Schema 5



Schema 6 descrie anumite alte metode de sinteză a acizilor cu formulele **11** şi **2-1.** Compuşi cu formula **6-1** pot fi deprotonaţi cu baze puternice şi sunt acilaţi cu dioxid de carbon sau cu un compus carbonil cu formula **6-2** (în care LG^1 este o grupare scindabilă, cum ar fi o clorură sau un alcoxid şi PG^1 este o grupare protectoare, aşa cum a fost descris anterior) pentru a forma compuşi cu formula **63.** Compuşi cu formula **6-3** pot fi deprotonaţi cu baze puternice şi sunt trataţi cu agenţi de alchilare pentru a forma compuşi cu formula **6-4** într-un mod analog cu cel descris mai sus pentru transformarea compuşilor cu formula **3-2** în compuşii cu formula **3-3.** Compuşi cu formula **6-4** pot fi trataţi în condiţii de hidroliză pentru a forma compuşi cu formula **1-1** într-un mod analog cu cel descris mai sus pentru transformarea compuşilor cu formula **3-3** în compuşi cu formula **2-1,** sau cu un catalizator metalic cum ar fi paladiu pe cărbune şi hidrogen atunci când PG^1 este o grupare benzilică, sau cu acid atunci cand PG^1 poate părăsi ca cation stabil sau poate fi eliminat pentru a forma compuşi cu formula **1-1**. Ca alternativă, etapele pot fi reordonate astfel încât compuşi cu formula **6-3** să fie hidrolizaţi la compuşi cu formula **6-5** şi apoi să fie alchilaţi utilizând condiţii descrise în mod similar pentru formare de compuşi cu formula **1-1**. Ca alternativă, compuşi cu formula **6-4** pot fi trataţi în condiţii de biocataliză, cum ar fi enzime esterază pentru a forma acizi cu formula **2-1** cu exces enantiomeric mare. Ca alternativă, compuşi cu formula **6-6** pot fi trataţi cu acid puternic, cum ar fi acid clorhidric sau acid sulfuric, în prezenţa unui alcool, cum ar fi metanol sau etanol, pentru a forma compuşi cu formula **6-3**. Ca alternativă, compuşi cu formula **6-6** pot fi alchilaţi pentru a forma compuşi cu formula **6-7** folosind o metodă similară descrisă pentru transformarea compuşilor cu formula **6-3** în compuşi cu formula **6-4**. Ca alternativă, compuşi cu formula **6-7** pot fi hidrolizaţi direct la acizi cu formula **1-1** utilizând, fie un acid puternic, cum ar fi acid clorhidric sau acid sulfuric, fie o bază puternică, cum ar fi hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu sau hidroxid de litiu, în prezenţă de apă. Ca alternativă, compuşi cu formula **6-8** (în care LG^2 este o grupare scindabilă cum ar fi Cl, Br, I, OM, OT sau altele) pot fi trataţi cu surse de cianur, cum ar fi cianură de sodiu, cianură de trimetilsilil sau altele, pentru a forma compuşi cu formula **6-6.** Compuşi cu formula **68** ar putea fi achiziţionaţi sau sintetizaţi într-o varietate de moduri, aşa cum este descris în literatură, sau atunci când LG^2 este, de exemplu, Br sau CI, prin reacţia compuşilor cu formula **6-1** cu un electrofil de halogenare cum ar fi N-bromsuccinimidă, brom sau altele, cu un activator de iniţiere a radicalilor, cum ar fi 2,2'-azobisizobutironitril, lumină sau alţi reactivi. Compuşi cu formula **6-12** (un subtip de compuşi cu formula **6-8,** în care R^2 este H) pot fi transformaţi în toţi intermediarii analogi şi compuşii derivaţi din **6-8** folosind metode similare. Compuşi cu formula **614** pot fi trataţi cu baze şi agenţi de alchilare aşa cum este descris pentru transformarea **6-3** în **6-4,** pentru a forma compuşi cu formula **1-1.** Compuşi cu formula **6-11** pot fi achiziţionaţi sau sintetizaţi folosind metode descrise în literatură. Compuşi cu formula **6-9** pot fi oxidaţi folosind un reactiv oxidant, cum ar fi permanganat de potasiu, pentru

a forma, de asemenea, compuşi cu formula **611.** Compuşi cu formula **6-11** pot fi omologaţi folosind orice număr de metode raportate în literatură, cum ar fi reacţia Arndt-Eistert (folosind un reactiv de activare cum ar fi clorură de tionil, cloroformiat de etil sau altele; urmat de un reactiv diazometan; o sare de argint, cum ar fi benzoat de argint, oxid de argint sau altele; şi un nucleofil cum ar fi apa sau alcoolul) sau alte metode descrise în literatură, cum ar fi cele descrise în J. Org. Chem. 2001, 66, 5606 pentru a forma compuşi cu formula **6-10.** Acizi cu formula **1-1** care conţin amestecuri de enantiomeri pot fi separaţi utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau pot fi separaţi sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiţii de rezoluţie clasice, aşa cum este descris în Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 53 sau enantiomerul nedorit pot fi transformaţi într-un ester utilizând biocataliza aşa cum este descris în Adv. Synth. Catal., 2009, 351, 2333 (vezi de asemenea J. Org. Chem. 2003, 68, 7234) şi au fost separaţi pentru a forma acizi cu formula **2-1** cu exces enantiomeric mare.

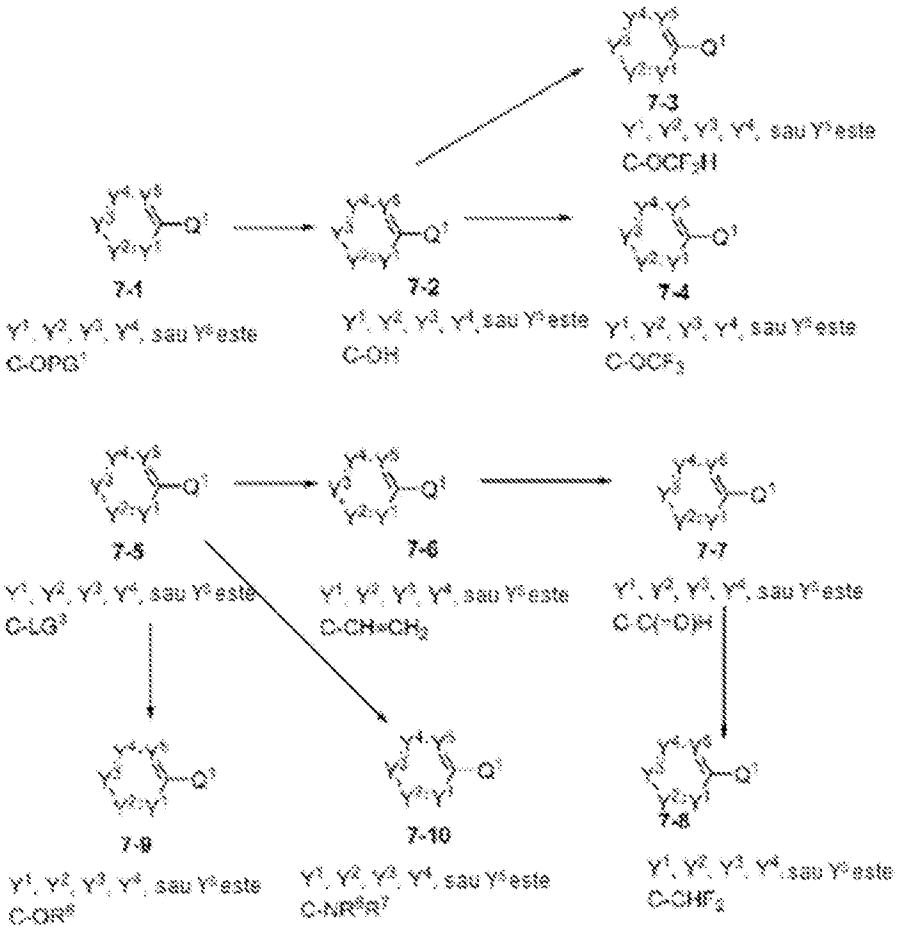
Schema 6



Schema 7 descrie sinteza compuşilor cu formula **7-3, 7-4, 7-7, 7-8, 7-9,** şi **710** (în care Q^1 pot fi orice fragmente ale compuşilor descrişi în Formula **I, Ia, II**, sau în Schemele 3-6), care pot fi utilizaţi ca oricare dintre intermediarii deja descrişi mai sus, atunci când este cazul, şi aceşti substituenţi pot fi instalaţi în multe momente în timpul sintezelor descrise în Schemele 3-6. Compuşi cu formula **7-1** (în care PG^1 este deja descris) pot fi deprotejaţi folosind condiţii de dealchilare, cum ar fi iodură de trimetilsilil, metantiolat de sodiu sau altele, acizi puternici cum ar fi acid bromhidric, tribromură de bor sau, atunci când PG^1 este o grupare benzil, poate fi utilizat paladiu sau metale înrudite şi hidrogen gazos pentru a forma compuşi cu formula **7-2.** Compuşi cu formula **7-2** pot reacţiona cu surse de difluormetil, cum ar fi difluorhaloacetaţi sau (bromdifluormetil)trimetilsilan pentru a forma compuşi cu formula **7-3.** Compuşi cu formula **7-2** ar putea, de asemenea, să reacţioneze cu surse de trifluormetil, cum ar fi difluorhaloacetaţi, cu adăugarea unei surse electrofile de fluor, cum ar fi Selectfluor™, trifluormetilhalogenuri sau printr-un xantat intermediar care poate fi tratat cu XtalFluor® şi o sursă de fluor electrofilă, cum ar fi Nfluorbenzensulfonimidă sau 1,3,5-triclor-1,3,5-triazinan-2,4,6-trionă (TCCA) (aşa cum este descris în J. Org. Chem. 2019, 84, 15776) sau altele, pentru a forma compuşi cu formula **7-4.** Compuşi cu formula **7-5** (în care LG^3 poate fi Cl, Br, I, OTf sau altele) pot fi trataţi cu o sursă de vinil nucleofilă, cum ar fi vinilboronat, vinil stanan sau altele, folosind condiţii de cuplare încrucişată catalizată cu paladiu descrise în literatură, pentru a forma compuşi cu formula **7-6.** Compuşi cu formula **7-6** pot fi scindaţi oxidativ la o aldehidă folosind reactivi, cum ar fi ozon, cu trifenilfosfină sau sulfură de dimetil, tetroxid de osmiu (sau triclorură de ruteniu) şi periodat de sodiu sau altele, pentru a forma compuşi cu formula **7-7.** Compus cu formula **7-7** poate reacţiona cu surse de difluormetilare nucleofile, cum ar fi Deoxo-Fluor® sau XtalFluor® şi reactivi înrudiţi pentru a forma compuşi cu formula **7-8.** Compuşi cu formula **7-5** pot fi trataţi cu alcooli în condiţii S_NAr sau de cuplare

încrucișată utilizând paladiu și o varietate de liganzi pentru a forma compuși cu formula **7-9** [în care R^8 este, de exemplu, C_{1-4} alchil (cum ar fi metil) sau C_{1-4} haloalchil (cum ar fi C_1 fluoralchil)]. Compuși cu formula **7-5** ar putea, de asemenea, să reacționeze cu amine în condiții similare pentru a forma compuși cu formula **7-10** [în care fiecare dintre R^6 și R^7 este, în mod independent, C_{1-4} alchil (cum ar fi metil) sau R^6 și R^7 împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează ciclopropil].

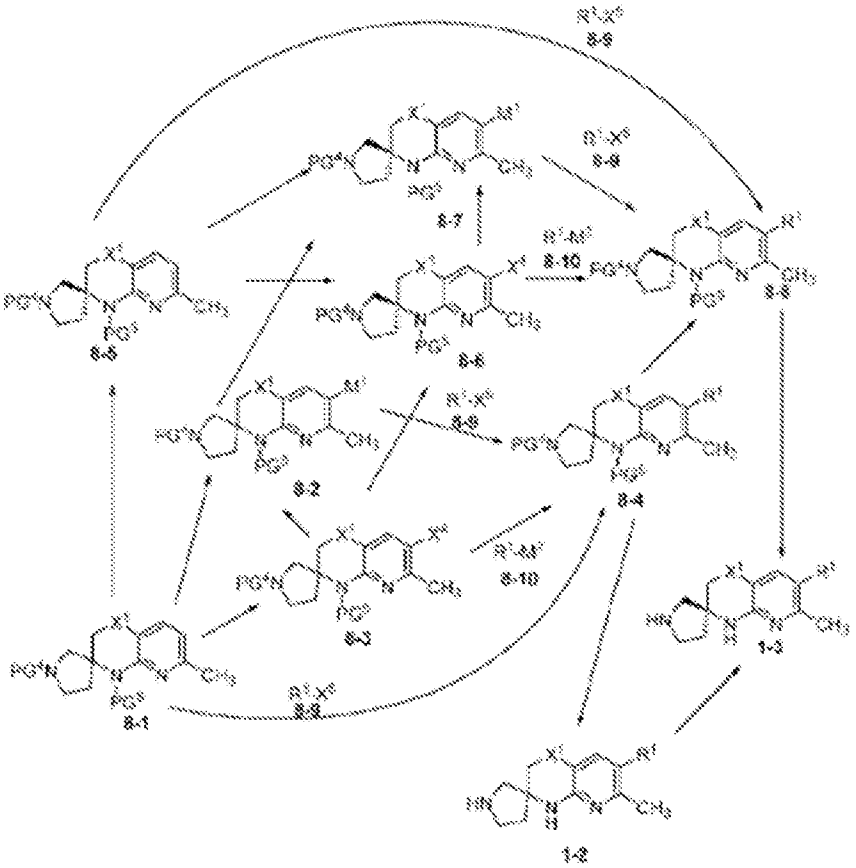
Schema 7



Schema 8 descrie sinteza compușilor cu formule **1-2** și **1-3.** Compuși cu formula **8-1** (în care PG^4 poate fi benzil, *p*-metoxibenzil, *terț*-butoxicarbonil, benziloxicarbonil, acetil, benzoil sau alte grupări protectoare obișnuite pentru azot; PG^5 poate fi la fel ca PG^4 sau poate fi oricare dintre grupările protectoare similare care ar putea fi îndepărtate ortogonal) pot fi halogenați cu reactivi de halogenare electrofilă, cum ar fi dibromhidantoină, *N*-bromsuccinimidă, *N*-clorsuccinimidă, brom, iod sau altele, pentru a forma compuși cu formula **8-3** (în care X^4 poate fi Cl, Br sau I). Compuși cu formula **8-3** pot reacționa cu o sursă de dibor [cum ar fi tetrahidroxidibor, bis(neopentilglicolato)dibor (5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2dioxaborinan), sau bis(pinacolato)dibor (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2dioxaborolan)], o sursă de di-staniu, cum ar fi bis(tributilstaniu) sau altele, o bază puternică care conține metale, cum ar fi clorură de izopropilmagneziu, urmată de o sursă de zinc, cum ar fi diclorură de zinc, sau altele, pentru a forma compuși cu formula **8-2** (în care M^1 poate fi un acid boronic, boronat, organostaniu, organozinc sau alt metal capabil să reacționeze în condiții de cuplare încrucișată C-C) și sunt izolați dacă sunt stabili sau telescopați într-o altă reacție, dacă se dorește. Compuși cu formula **8-2** pot reacționa cu compuși cu formula **8-9** (în care X^6 este CI, Br, I, OTf sau altele) în condiții de cuplare încrucișată C-C, cum ar fi reacții de tip Suzuki (M^1 = bor), Stille (M^1 = staniu), Negishi (M^1 = halogenură de zinc), Kumada (M^1 = halogenură de magneziu) sau altele, pentru a forma compuși cu formula **8-4**. Ca alternativă, compuși cu formula **8-3** și **8-10** pot reacționa într-un mod similar ca **82** și **8-9** cu nucleofilul și electrofilul inversați într-o reacție de cuplare încrucișată pentru a forma compuși cu formula **8-4**. Ca alternativă, în unele cazuri, compuși cu formula **8-1** pot, de asemenea, să reacționeze în condiții de activare CH / arilare directă cu compuși cu formula **8-9** pentru a forma direct compuși cu formula **84.** Grupările PG^4 și PG^5 de compuși cu formula **8-4** pot fi îndepărtați utilizând condițiile de deprotejare adecvate, cum ar fi acid sau hidrogenoliză sau altele, pentru a forma compuși cu formula **1-2.** Notă - dacă compuși cu formula **8-1, 8-2, 8-3, 84** sau **1-2** conțin

amestecuri de stereochimie sau sunt racemice, pot fi separaţi în enantiomeri unici utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiţii de rezoluţie clasice, şi sunt separaţi pentru a forma compuşi cu formula **8-5, 8-7, 8-6, 8-8,** sau, respectiv, **1-3** cu exces enantiomeric mare. Ca alternativă compuşi cu formula **8-5, 8-7, 8-6** şi **8-8** pot reacţiona în aceleaşi condiţii ca intermediarii lor analogi din această schemă fără modificarea condiţiilor care să conducă la formarea compuşilor cu formula **1-3.**

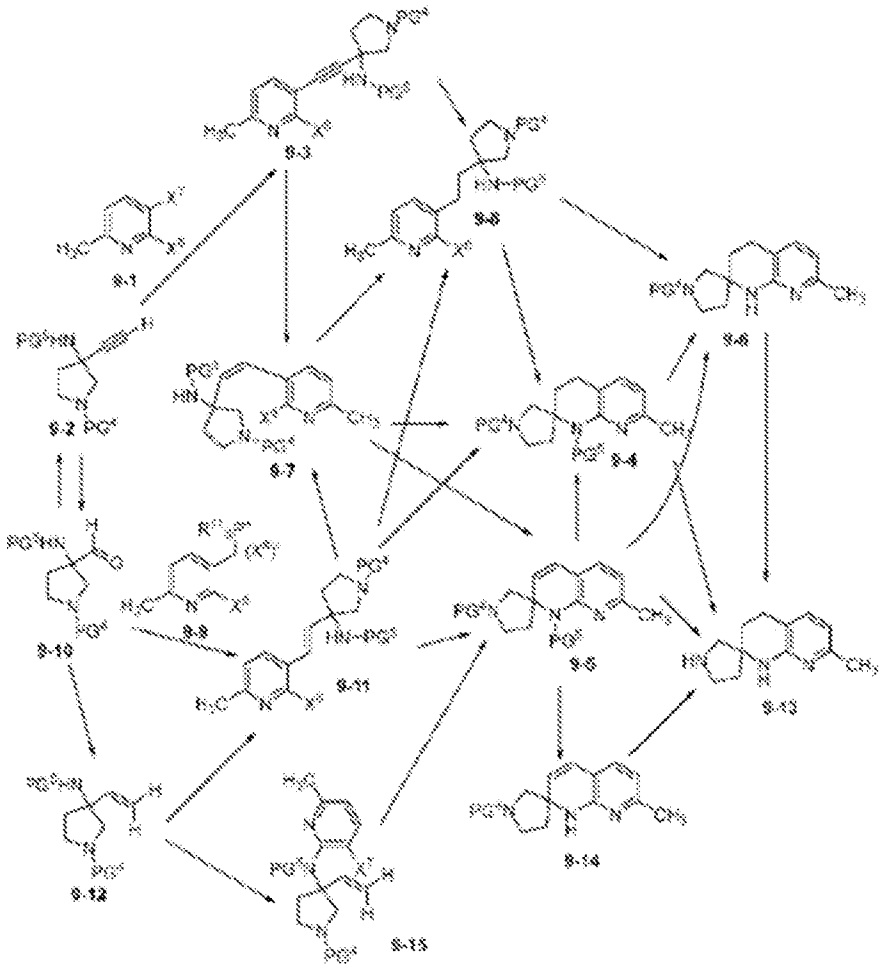
Schema 8



Schema 9 se referă la sinteza compusului cu formula **9-13.** Compuşi cu formula **9-1** (în care X^7 este mai reactiv decât X^6; de exemplu, X^7 = Br, X^6 = Cl sau X^7 = I, X^6 = Br sau Cl, sau alte combinaţii similare) pot reacţiona cu compusul cu formula **9-2** în condiţiile Sonogashira folosind un catalizator de cupru şi paladiu pentru a forma compuşi cu formula **9-3.** Compuşi cu formula **9-3** pot fi trataţi cu o varietate de catalizatori de paladiu, platină sau rodiu (pe cărbune sau pe alumină, sau liber) şi hidrogen, trialchilsilani, acid formic, pentru a forma compuşi cu formula **9-8.** Compuşi cu formula **9-8** pot fi trataţi în condiţii de tip S_NAr sau cu paladiu sau cupru cu liganzi adecvaţi în condiţii obişnuite de cuplare încrucişată C-N pentru a forma compuşi cu formule **9-4**. În condiţii similare cu anumite grupări PG^5, cum ar fi carbamat şi baze mai puternice, cum ar fi *terţ*-butoxid de sodiu sau de potasiu, compuşi cu formula **9-8** pot fi transformaţi direct în compuşi cu formula **9-6**. Ca alternativă, compuşi cu formula **9-9** (în care R^{11} poate fi o arenă, cum ar fi fenil sau o grupare alchil, cum ar fi etil sau butil, sau un alcool cum ar fi etanol sau altele; şi $(X^8)^-$ pot fi OM-uri$^-$, OT-uri$^-$, OTf$^-$, Cl$^-$, Br, I sau alţii asemenea) şi compuşi cu formula **9-10** pot reacţiona împreună în condiţii Wittig (aşa cum este descris în Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3359) sau similare cu baze cum ar fi carbonat de potasiu, terţ-butoxid de sodiu, n-butil-litiu sau baze similare pentru a forma compuşi cu formula **9-11.** Compuşi cu formula **9-11** pot fi transformaţi în compuşi cu formula **9-8** folosind condiţii analoge cu transformarea descrisă a compuşilor cu formula **9-3** în compuşi cu formula **9-8**. Ca alternativă, compuşi cu formula **9-10** pot fi transformaţi în compuşi cu formula **9-12** cu sarea de metilen Wittig adecvată, într-o manieră analogă transformării lui **9-10** în **9-11**. Ca alternativă, compuşi cu formula **911** pot reacţiona în condiţii de izomerizare fotoredox cu catalizatori cum ar fi iridiu sau alţii, cu liganzi adecvaţi şi lumină LED albastră, pentru a forma compuşi cu formula **97**. Ca alternativă, transformarea compuşilor cu formula **9-11** poate fi realizată în aceleaşi condiţii fotoredox cu un al doilea catalizator, de obicei paladiu, adăugat pentru a efectua ciclizarea după izomerizare, formând compuşi cu formula **9-5**. Ca alternativă, compuşi cu formula **9-3** pot fi trataţi cu catalizatori otrăviţi, cum ar fi catalizator Lindlar (cum ar fi metodele în J. Org. Chem.

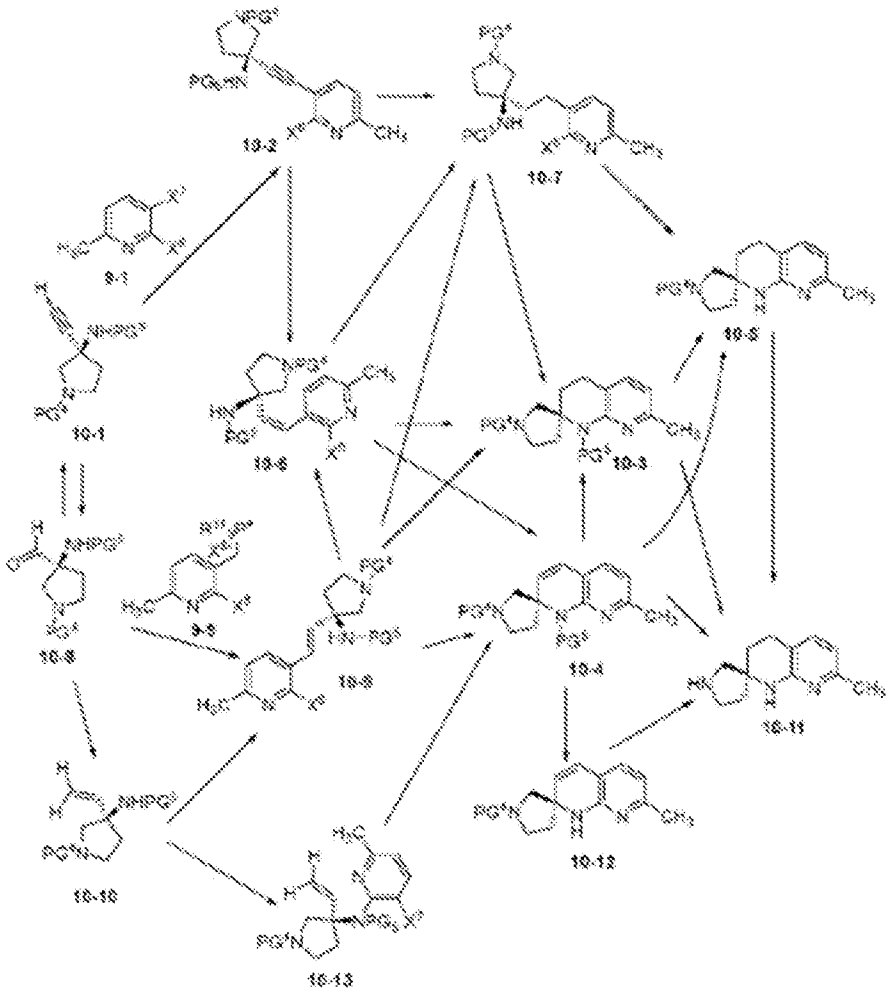
2001, 66, 3634) sau paladiu pe sulfat de bariu cu o sursă de hidrogen, sau metode descrise în Tetrahedron Lett. 2008, 49, 2839 pentru a forma compuși cu formula **9-7**. Ca alternativă, compuși cu formula **9-7** pot fi tratați în condiții de hidrogenare analoge celor descrise pentru transformarea compușilor cu formula **9-11** în **9-8,** pentru a forma compuși cu formula **9-8**. Ca alternativă, compuși cu formule **9-10** și **9-2** pot fi interconvertiți prin utilizarea condițiilor de formare a alchinei, cum ar fi Corey Fuchs sau altele, pentru a forma compuși cu formula **9-2,** sau pot fi tratați în condiții de scindare oxidativă pentru a forma compuși cu formula **9-10**. Ca alternativă, compuși cu formula **9-7** pot reacționa în condițiile analoage descrise pentru transformarea compușilor cu formula **9-8** în compuși cu formula **9-6** pentru a forma compuși cu formula **95.** Compuși cu formula **9-5** pot reacționa în condiții analoge de transformare a compușilor cu formula **9-11** în compuși cu formula **9-8** pentru a forma compuși cu formula **9-4, 9-13,** sau **9-6** în funcție de alegerea grupărilor protectoare angajate. Ca alternativă, compuși cu formula **9-5** pot reacționa în condiții standard pentru a elimina PG^5 pentru a forma compuși cu formula **9-14.** Compuși cu formula **9-14** pot reacționa apoi în condiții analoge cu transformarea compușilor cu formula **9-5** în compuși cu formula **9-6,** pentru a forma compuși cu formula **9-6** sau **9-13** în funcție de alegerea grupării protector. Ca alternativă, compuși cu formula **9-12** pot fi transformați în compuși cu formula **9-11** prin utilizarea condițiilor de cuplare încrucișată de tip Heck cu compuși cu formula **9-1**. Ca alternativă, compuși cu formula **9-12** și **9-1** pot fi transformați în compuși cu formula **9-15** folosind condiții de tip S_NAr sau cuplare încrucișată C-N (atunci când X^6 este mai reactiv decât X^7, de exemplu, X^7 = Cl, X^6 = Cl sau Br sau X^7 = Br, X^6 = Br sau I, sau alte combinații similare). Compuși cu formula **9-15** pot reacționa în condiții analoge celor descrise pentru transformarea compușilor cu formula **9-12** în compuși cu formula **9-11** pentru a forma compuși cu formula **9-5.**

Schema 9



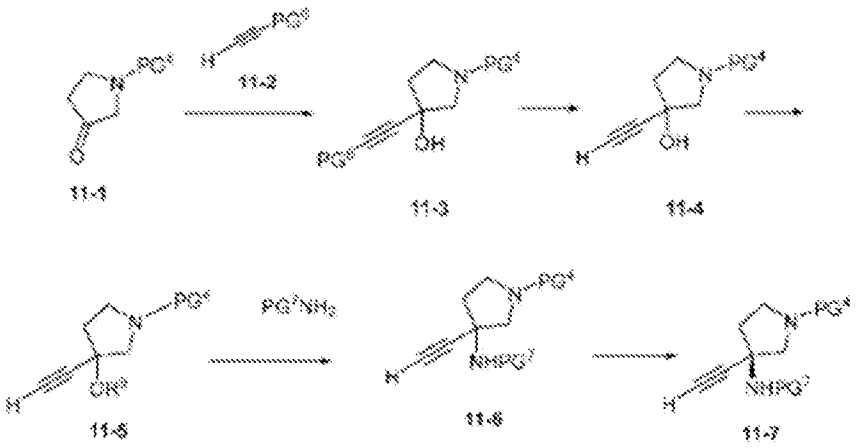
Schema 10 descrie sinteza compusului cu formula **10-11,** un subtip al compusului cu formula **9-13,** în care stereochimia este definită. Toate transformările arătate pot fi efectuate așa cum este descris pentru compușii și intermediarii analogi descriși în Schema 9 și nu necesită modificări sau folosirea unor condiții diferite.

Schema 10



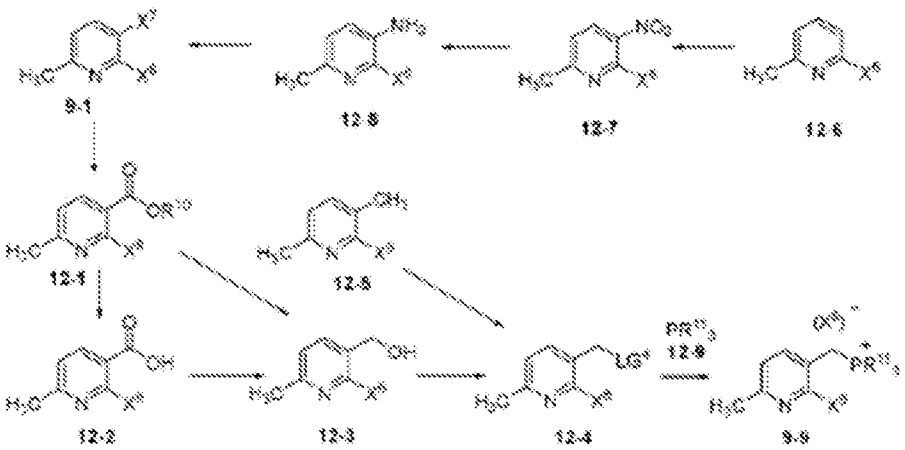
Schema 11 descrie sinteza compușilor cu formula **11-6** și **11-7** (un subtip de compuși cu formule **9-2** și, respectiv, **10-1,** în care PG^7 este o grupare protectoare care permite azotului adiacent să rămână nucleofil, cum ar fi benzil, *p*-metoxibenzil, sau altele, sau eventual nu este grupare protectoare). Compuși cu formula **11-1** pot fi achiziționați sau sintetizați conform metodelor descrise în literatură și reacționează cu compuși cu formula **11-2** (în care PG^6 este trimetilsilil sau altă grupare protectoare adecvată pentru alchină) care au fost deprotonați prin acțiunea unei baze, cum ar fi *terț*-butoxid de potasiu, diizopropilamidă de litiu, hidrură de sodiu, *n*-butil litiu, zinc sau magneziu metalic, pentru a furniza compus cu formula **11-3.** Compuși cu formula **11-3** pot fi apoi deprotejați la alchina terminală cu reactivi, cum ar fi fluorură de tetrabutilamoniu, carbonat de potasiu, hidroxid de potasiu sau alții, pentru a furniza compus cu formula **11-4.** Hidroxilul compușilor cu formula **11-4** poate fi activat, pentru a deveni o grupare scindabilă OR^9 (în care R^9 este acetil, benzoil, *terț*butoxicarbonil, dialchil fosfat [$P(O)(OAlk)_2$] sau altele asemenea}, cu clorură de acetil, clorură de benzoil, alte halogenuri de acil, alți acizi activați corespunzător sau alte grupări activatoare cum ar fi haloformiați, dialchil halofosfați sau altele, și baze cum ar fi trietilamină, *N*,*N*-diizopropiletilamină, piridină, 4-(dimetilamino)piridină sau altele asemenea, pentru a forma compuși activați cu formula **11-5.** Compuși cu formula **115** pot reacționa cu amine protejate cu p-metoxibenzil, benzil sau altele într-o reacție catalizată de clorură de cupru (I), bromură de cupru (I) (cum ar fi în J. Org. Chem. 2013, 78, 5647), catalizatori de ruteniu (cum ar fi în New J. Chem. 2011, 35, 2427) și altele asemenea, pentru a forma compuși cu formula **11-6.** Dacă compușii cu formula **11-6** conțin amestecuri de stereochimie sau sunt racemice, pot fi separați în enantiomeri unici utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau sub formă de sare diastereomerică cu un acid chiral adecvat în condiții de rezoluție clasice, și sunt separați pentru a forma compuși cu formula **11-7** în exces enantiomeric mare.

Schema 11



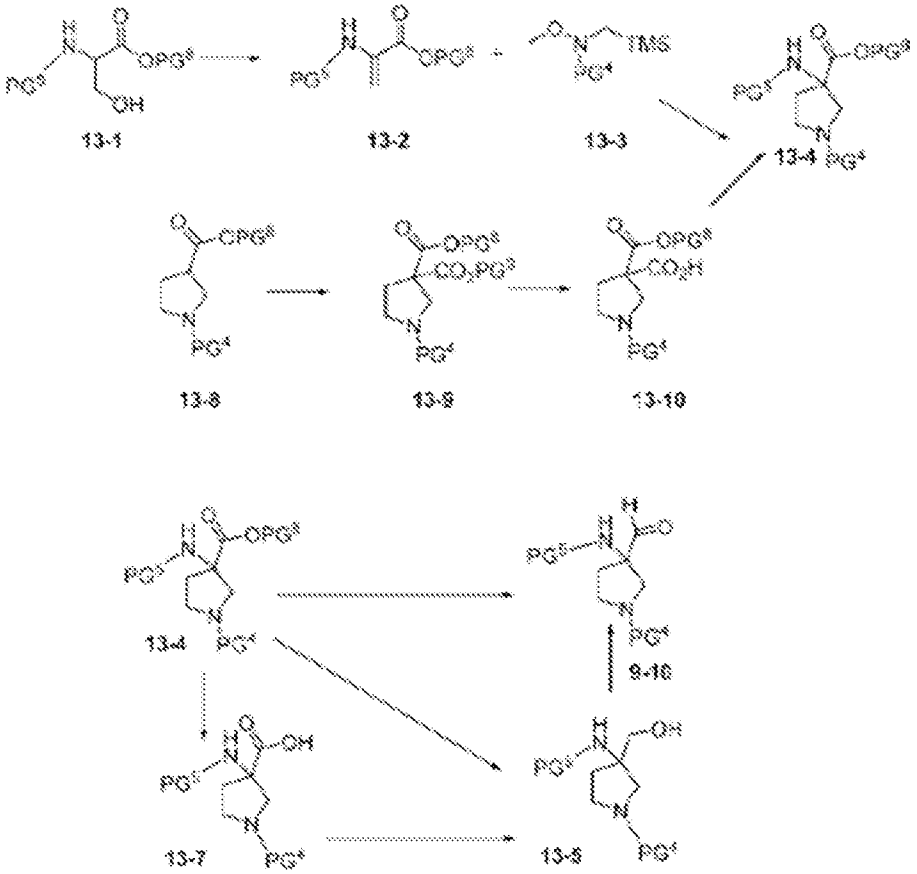
Schema 12 descrie sinteza compușilor cu formula **9-1** și **9-9** (în care R^{11} pot fi grupări alchil, grupări aril, grupări alcoxi sau combinații ale acestora sau sub forma unei versiuni de oxid a acestora). Compuși cu formula **12-1** (care pot fi achiziționați sau sintetizați de la **12-6** sau prin alte metode descrise în literatură) pot fi tratați cu un agent reducător, cum ar fi hidruri pe bază de aluminiu (hidrură de litiu aluminiu, dihidrură de sodiu bis(2-metoxietoxi)aluminiu, hidrură de diizobutilaluminiu sau altele) sau pe bază de borohidrură (cum ar fi borohidrură de litiu, borohidrură de sodiu sau altele) pentru a forma compuși cu formula **12-3**. Ca alternativă, compuși cu formula **12-2** (care pot fi achiziționați sau formați din compuși cu formula **121** folosind condiții standard de hidroliză sau alte metode descrise în literatură) pot fi transformați folosind aceiași reactivi, dar și prin utilizarea boranului sau a reactanților derivați din boran, pentru a forma compuși cu formula **12-3.** OH-ul compușilor cu formula **12-3** poate fi activat într-o grupare scindabilă (LG^4, care poate fi OM, OT, OTf, Cl, Br, I sau altele) prin utilizarea reactivului adecvat, cum ar fi clorură de metansulfonil, clorură de *p*-toluensulfonil, anhidridă triflică, oxiclorură de fosfor sau clorură de tionil, oxibromură de fosfor sau tribromură de fosfor, iod cu trifenilfosfină sau imidazol, acizi cum ar fi acid bromhidric sau acid clorhidric, sau prin utilizarea unei combinații de metode, cum ar fi clorură de metansulfonil urmată de, iodură de sodiu, clorură de sodiu, bromură de sodiu, iodură de potasiu, clorură de potasiu, bromură de potasiu sau altele, pentru a produce compuși cu formula **12-4**. Ca alternativă, compuși cu formula **12-5** pot fi halogenați în condiții de halogenare radicală, cum ar fi cele descrise pentru transformarea compușilor de la **6-1** în **68,** pentru a forma compuși cu formula **12-4.** Compus cu formula **12-4** poate reacționa cu un compus cu formula **12-9** (de ex., trifenilfosfină, trietilfosfină, trietilfosfit sau alți nucleofili de fosfor) pentru a produce compuși cu formula **9-9.** Compuși cu formula **12-6** pot fi nitrați în condiții standard de nitrare, cum ar fi acid azotic fumos, pentru a produce compuși cu formula **12-7.** Gruparea nitro a compușilor cu formula **12-7** poate fi redusă la o amină folosind o varietate de condiții, cum ar fi paladiu pe cărbune cu hidrogen, zinc sau fier cu acid acetic sau clorhidric, clorură de staniu (II) sau altele, pentru a produce compuși cu formula **12-8.** Compuși cu formula **12-8** pot fi tratați cu azotit de sodiu sau azotit de izoamil cu acid bromhidric, bromură de potasiu, iodură de potasiu sau în alte condiții standard de tip Sandmeyer, pentru a produce compuși cu formula **9-1.** Compuși cu formula **9-1** pot fi tratați în condiții de carbonilare, cum ar fi paladiu cu un ligand adecvat cum ar fi 1,1'bis(difenilfosfino)ferocen, o sursă de monoxid de carbon și un alcool, cum ar fi etanol sau metanol, sau pot fi tratați în condiții de schimb metal-halogen și sunt stinși cu o sursă de acil, cum ar fi carbonat de dietil, dioxid de carbon, cloroformiat de etil sau altele, pentru a produce compuși cu formula **12-1.**

Schema 12



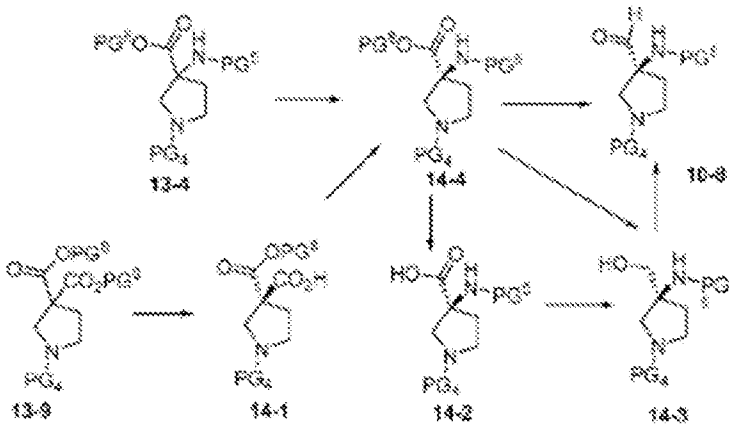
Schema 13 descrie o metodă pentru sintetizarea compușilor cu formula **910.** Compuși cu formula **13-1** (în care PG^8 poate fi orice alchil sau aril legat la C, și poate fi achiziționat sau sintetizat folosind metode descrise în literatură) pot fi tratați în condiții pentru eliminarea grupării hidroxil, cum ar fi cu clorură de metansulfonil sau clorură de *p*-toluensulfonil, așa cum este descris în Org. Lett. 2016, 18, 1812, sau în alte condiții standard, pentru a furniza compuși cu formula **13-2.** Compuși cu formula **13-2** pot reacționa într-o adăugare ciclică 3+2 cu compuși cu formula **133** disponibili comercial, pentru a forma compuși cu formula **13-4.** Compuși cu formula **13-4** pot fi reduși direct la compuși cu formula **9-10** folosind condiții, cum ar fi hidrură de diizobutilaluminiu sau alți agenți reducători care evită reducerea excesivă. Ca alternativă, compuși cu formula **13-4** pot fi reduți la compuși cu formula **135** folosind condiții similare cu cele descrise pentru transformarea compușilor cu formula **12-1** în **12-3.** Compuși cu formula **13-5** pot fi apoi oxidați folosind un număr de reactivi bine-cunoscuți, cum ar fi reactiv de crom Collins, reactivi periodinan DessMartin, reactiv Parikh-Doering, alți reactivi de tip Swern pe bază de DMSO activat sau mulți alții, pentru a furniza compuși cu formula **9-10**. Ca alternativă, compuși cu formula **13-8** pot fi tratați cu diizopropilamidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de litiu, *n*butil-litiu sau multe alte baze puternice similare și reactivi de acilare adecvați, cum ar fi cloroformiat de etil, cianoformiat de etil sau carbonat de dietil, pentru a forma compuși cu formula **13-9** (în care PG^9 poate fi la fel ca PG^8 sau poate fi o grupare alchil sau aril diferită, astfel încât să poată fi îndepărtată ortogonal în condiții selective). Compuși cu formula **13-9** pot fi hidrolizați selectiv folosind un echivalent al unei baze, cum ar fi hidroxid de sodiu sau hidroxid de litiu, sau multe altele, sau prin folosirea unui PG^9 selectiv, cum ar fi benzil, care ar putea fi îndepărtat prin tratament cu paladiu pe cărbune și hidrogen, pentru a forma compuși cu formula 1310. Compuși cu formula 13-10 pot fi transformați în compuși cu formula 13-4 folosind reacții, cum ar fi o rearanjare Curtius (așa cum este descris în Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 2006), sau alte reacții similare care rearanjează un acid sau o grupare acil înrudită într-o amină deomologată sau într-o amină protejată, cum ar fi rearanjarea Hoffmann, rearanjarea Lossen sau reacția Schmidt.

Schema 13



Schema 14 descrie o metodă pentru sintetizarea compușilor cu formula **108** (un subtip de **9-10** , în care stereochimia este definită) și a intermediarilor înrudiți. Versiuni sau amestecuri racemice de compuși cu formula **13-4** pot fi separate în enantiomeri unici utilizând cromatografie de fluid supercritic sau cromatografie în fază inversă cu o coloană chirală, sau atunci când PG^4 sau PG^5 este o grupare protectoare care nu elimină bazicitatea azotului la care este conectată pentru a putea fi, de asemenea, separată folosind un acid chiral în condiții de rezoluție clasice, pentru a furniza compuși cu formula **14-4**. Ca alternativă, compuși cu formula **139** pot fi expuși la o varietate de condiții biocatalitice, cum ar fi Esteraza ECS03 (AB 503574) de la Enzymicals sau utilizând cele descrise în Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2663, pentru a forma compuși cu formula generală **14-1** (un subtip de compuși cu formula **13-10).** Compuși cu formula generală 14-1 și **14-4** pot fi transformați în compușii lor analogi descriși în Schema 13 folosind condițiile descrise fără modificări necesare sau modificări ale condițiilor de reacție.

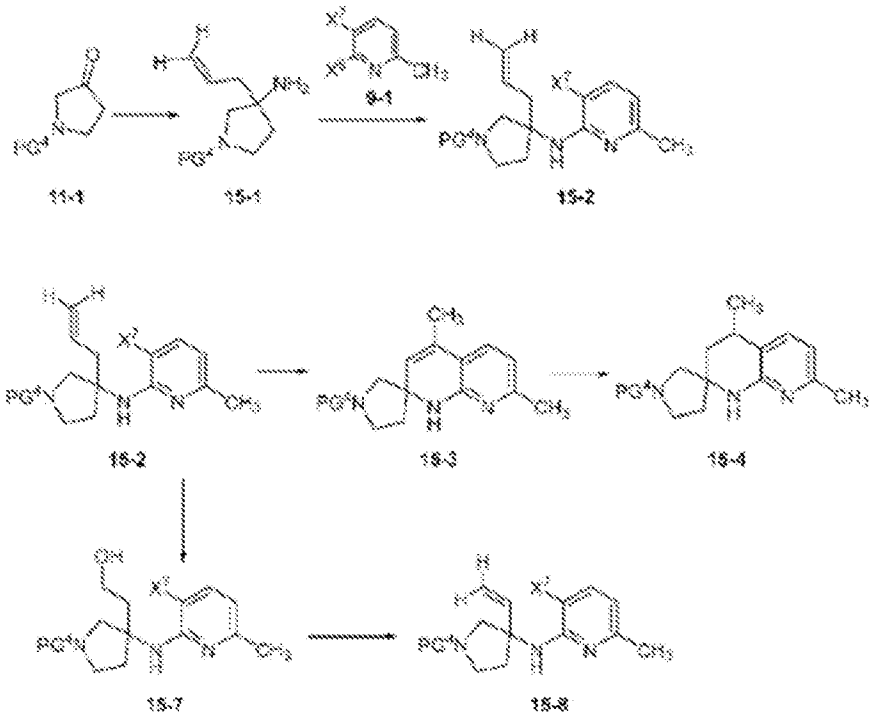
Schema 14



Schema 15 descrie o sinteză a **15-4** (un subtip de compuși cu formula **8-4** în care X^1 este $CH\text{-}CH_3$). Compuși cu formula **11-1** pot reacționa cu amoniac și un reactiv alilbor așa cum este descris în Chem.

Commun. 2005, 44, 5551, pentru a forma compuşi cu formula **15-1.** Compuşi cu formula **15-1** pot reacţiona într-o metodă analoagă aşa cum este descris pentru transformarea compuşilor cu formulele **9-12** în **9-15,** pentru a furniza compuşi cu formula **15-2.** Compuşi cu formula **15-2** pot reacţiona într-o metodă analogă cu cea de transformare a compuşilor cu formulele **9-15** în **9-5,** pentru a furniza compuşi cu formula **15-3** cu rearanjare concomitentă la olefină internă, aşa cum este arătat. Compuşi cu formula **15-3** pot fi transformaţi în compuşi cu formula **15-4** folosind metode analoge descrise pentru transformarea compuşilor cu formula **9-5** în **9-4**. Ca alternativă, compuşi cu formula **15-2** pot reacţiona în condiţii de ozonoliză în prezenţa borohidrurii de sodiu sau în alte condiţii de scindare oxidativă, pentru a furniza compuşi cu formula **15-7.** Compuşi cu formula **15-7** pot reacţiona în condiţii care elimină o grupare hidroxil de la o olefină, cum ar fi utilizarea clorurii de metansulfonil sau a clorurii de p-toluensulfonil urmată de o bază puternică, sau prin utilizarea condiţiilor de eliminare Grieco cu un arilselenocianat în prezenţa unei trialchilfosfine, pentru a furniza compuşi cu formula **15-8** (care este un subtip de compuşi cu formula **9-15** în care PG^5 este H).

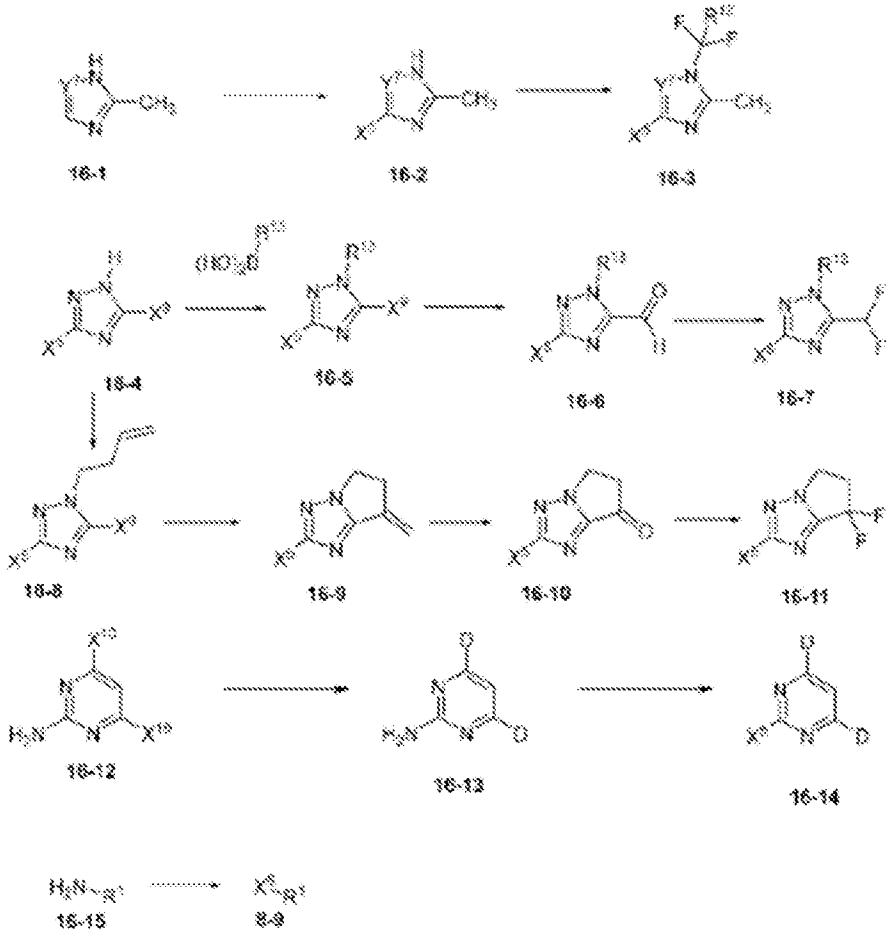
Schema 15



Schema 16 descrie sinteza compuşilor cu formula **16-3** (în care Y^7 este N sau CH), **16-7, 16-11,** şi **16-14** care sunt toate subtipuri de **8-9** care ar putea să nu fie disponibile comercial. Compuşi cu formula **16-1** pot reacţiona cu o sursă de halogen electrofilă într-un mod analog cu transformarea compuşilor cu formule **8-1** la **83,** pentru a forma compuşi cu formula **16-2.** Compuşi cu formula **16-2** pot reacţiona în condiţii analoge de transformare a compuşilor cu formule **7-2** la **7-3** (atunci când R^{12} este H) sau a compuşilor cu formulele **7-2** în **7-4** (atunci când R^{12} este F), pentru a produce compuşi cu formula **16-3.** Compuşi cu formula **16-4** (în care X^9 poate fi un halogen care este acelaşi cu X^5 sau poate fi mai reactiv astfel încât X^9 este Br atunci când X^5 este CI, sau X^9 este I atunci cand X^5 este Br sau CI) pot reacţiona în condiţii de tip Chan-Lam cu acid ciclopropilboronic (atunci când R^{13} este ciclopropil) şi o sursă de cupru, cum ar fi acetat de cupru (II) sau alţii, şi liganzi adecvaţi, cum ar fi 2,2'-bipiridină şi orice număr de baze, cum ar fi carbonaţi sau amine şi un co-oxidant cum ar fi oxigen care poate fi adăugat sau provine din aer, pentru a produce compuşi cu formula **16-5.** Compuşi cu formula **16-5** (care pot fi achiziţionaţi, cum ar fi atunci când R^{13} este metil, sau pot fi fabricaţi aşa cum este descris aici sau în literatură) pot reacţiona în condiţii de schimb metal-halogen, cum ar fi clorură de izopropilmagneziu, *n*-butil litiu, magneziu sau altele, şi sunt stinşi cu o sursă de carbonil, cum ar fi *N*,*N*-dimetilformamidă, morfolin-4-carbaldehidă sau altele, pentru a produce compuşi cu formula **16-6.** Compuşi cu formula **16-6** pot reacţiona în condiţii analoge cu transformarea compuşilor cu formulele **7-7** în **7-8** pentru a produce compuşi cu formula **16-7.** Compuşi cu formula **16-4** pot reacţiona cu 4-halo-1-butenă în prezenţa unei baze, cum ar fi carbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidrură de sodiu, diizopropilamidă de litiu sau altele, pentru a produce compuşi cu formula **168.** Compuşi cu formula **16-8** pot reacţiona în condiţii de tip Heck, aşa cum este descris pentru transformarea compuşilor cu formula **9-15** la **9-5,** pentru a produce compuşi cu formula **16-9.** Compuşi cu formula **16-9** pot reacţiona prin mai multe etape într-un mod similar cu cel descris pentru succesiunea care transformă compuşi cu formula **7-6**

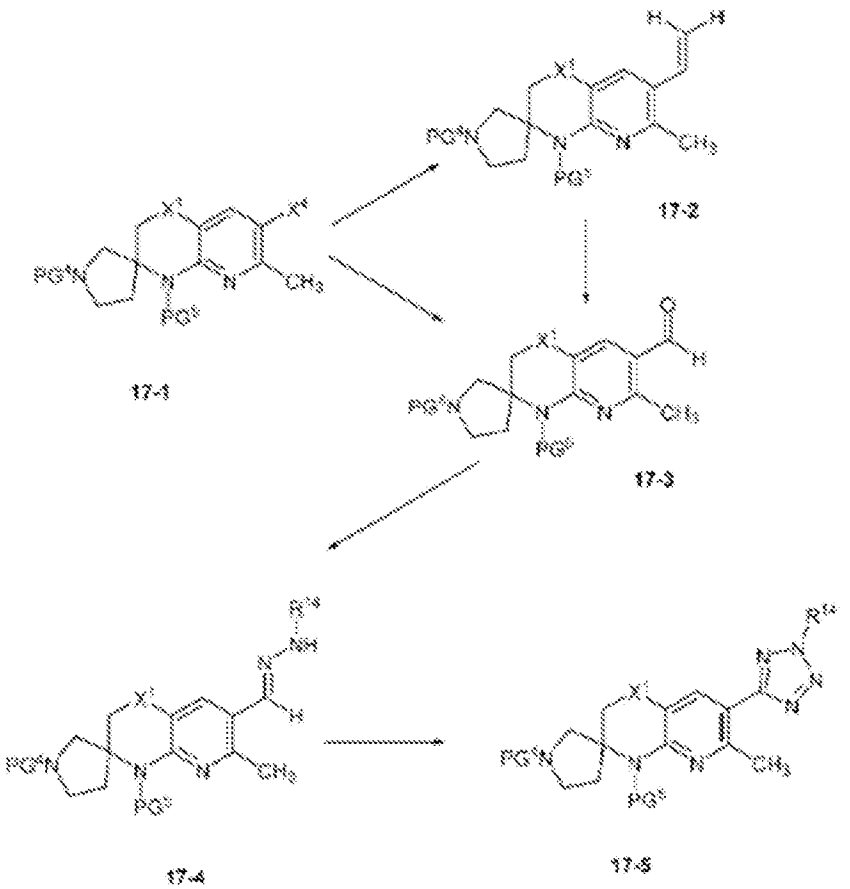
în **7-7** apoi în **7-8,** pentru a forma compuși cu formula **16-10** și **16-11**. Compuși cu formula **16-12** (în care X^{10} poate fi Cl, Br sau I, OTf sau altele) pot reacționa cu paladiu pe cărbune sau cu alți catalizatori obișnuiți și gaz de deuteriu (sau altă sursă de deuteridă, cum ar fi formiat deuterat, în condiții de hidrogenare de transfer) pentru a forma compuși cu formula **16-13.** Compuși cu formula **16-13** pot reacționa în condiții de tip Sandmeyer similare celor descrise pentru transformarea compușilor cu formula **12-8** în **9-1,** pentru a produce compuși cu formula **16-14**. Ca alternativă, compuși cu formula **16-15** pot reacționa în condiții de tip Sandmeyer similare celor descrise pentru transformarea compușilor cu formula **12-8** în **9-1**.

Schema 16



Schema 17 descrie o metodă de sinteză a compușilor cu formula **17-5** care sunt un subtip de compuși cu formula **8-4** în care R^1 este un tetrazol substituit cu R^{14} care poate fi o grupare alchil sau aril opțional substituită. Compuși cu formula **171** pot reacționa printr-o transformare analogă descrisă pentru sinteza compușilor cu formula **7-5** în **7-6** și **7-7** pentru a forma compuși cu formula **17-2** și **17-3**. Ca alternativă, compuși cu formula **17-1** pot fi transformați direct în compuși cu formula **17-3** într-un mod analog cu cel pentru transformarea compușilor cu formula **16-5** în compuși cu formula **16-6.** Compuși cu formula **17-3** pot reacționa cu hidrazine substituite în condiții standard de condensare folosind cataliză acidă sau bazică, pentru a forma compuși cu formula **17-4.** Compuși cu formula **17-4** pot reacționa cu compuși diazo, cum ar fi azodicarboxilat de dietil sau de di-*terț*-butil în prezență de surse de iod hipervalente, cum ar fi [bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen sau altele, pentru a produce compuși cu formula **17-5.**

Schema 17



O descriere detaliată a etapelor de reacţie individuale este furnizată în secţiunea Exemplu de mai jos. Persoanele de specialitate în domeniu vor aprecia că pot fi utilizate alte căi de sinteză pentru a sintetiza compuşii. Deşi materii prime şi reactivi specifici sunt discutate mai jos, alte materii prime şi reactivi pot fi înlocuite cu uşurinţă pentru a asigura o varietate de derivaţi şi/sau condiţii de reacţie. În plus, mulţi dintre compuşii preparaţi prin metodele descrise mai jos pot fi modificaţi suplimentar în lumina acestei dezvăluiri utilizând reacţii chimice convenţionale binecunoscute persoanelor de specialitate în domeniu.

AGENŢI COMBINAŢI

Compuşii din prezenta invenţie pot fi administraţi singuri sau în combinaţie cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari. Prin „administrat în combinaţie" sau „terapie combinată" se înţelege că un compus din prezenta invenţie şi unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari sunt administraţi concomitent mamiferului care este tratat. Atunci când este administrată în combinaţie, fiecare componentă poate fi administrată în acelaşi timp sau succesiv, în orice ordine, la diferite momente de timp. Astfel, fiecare componentă poate fi administrată separat, dar suficient de apropiat în timp pentru a asigura efectul terapeutic dorit. Expresiile "administrare concomitentă", "co-administrare", "administrare simultană" şi "administrat simultan" înseamnă că compuşii sunt administraţi în combinaţie. Astfel, metodele de prevenire şi tratament descrise aici includ utilizarea de agenţi combinaţi.

Agenţii combinaţi sunt administraţi la un mamifer într-o cantitate eficientă terapeutic. Prin „cantitate eficientă terapeutic" se înţelege o cantitate de un compus din prezenta invenţie care, atunci când este administrată unui mamifer singură sau în combinaţie cu un agent terapeutic suplimentar, este eficientă pentru a trata boala/tulburarea/afecţiunea dorită (de ex., caşexie, anorexie, anorexie nervoasă, greaţă; creştere întârziată, sarcopenie, pierdere musculară, fragilitate, osteoporoză, pierdere osoasă, durere, anxietate, depresie sau hipertensiune arterială).

În unele variante de realizare, un compus din această invenţie poate fi coadministrat cu unul sau mai mulţi alţi agenţi, cum ar fi Orlistat, TZD şi alţi agenţi de sensibilizare la insulină, analogi de FGF21, metformină, esteri etilici ai acizilor Omega-3 (de ex., Lovaza), Fibrates, inhibitori ai HMG CoA-reductază, ezetimib, probucol, acid ursodeoxicolic, agonişti de TGR5, agonişti de FXR, vitamina E, betaină, pentoxifilină, antagonişti de CB1, carnitină, N-acetilcisteină, glutation redus, lorcaserină, combinaţia de naltrexonă cu buproprion, inhibitori de SGLT2 (incluzând dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin, ertugliflozin, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 şi LX4211, precum şi cei din

WO2010023594), fentermină, topiramat, agoniști ai receptorului de GLP-1, agoniști ai receptorului de GIP, dublu receptor de GLP-1 / agonist al receptorului de glucagon (de ex., OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), dublu receptor de GLP-1 / agoniști ai receptorului de GIP [de ex., Tirzepatidă (LY3298176), NN9423], blocante ale receptorului de angiotensină, un inhibitor de acetil-CoA carboxilază (ACC), un inhibitor de BCKDK, un inhibitor de cetohexokinază (KHK), inhibitori de ASK1, inhibitori de alfa-cetoacid dehidrogenază a kinazei cu catenă ramificată (inhibitori de BCKDK), inhibitori de CCR2 și/sau CCR5, inhibitori de PNPLA3, inhibitori de DGAT1, inhibitori de DGAT2, un analog de FGF21, analogi de FGF19, agoniști ai PPAR, agoniști ai FXR, activatori de AMPK [de ex., ETC-1002 (acid bempedoic)], inhibitori de SCD1 sau inhibitori de MPO.

Agoniști ai receptorului de GLP-1 exemplificatori includ liraglutidă, albiglutidă, exenatidă, albiglutidă, lixisenatidă, dulaglutidă, semaglutidă, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, efpeglenatidă, cei descriși în WO2018109607, cei descriși în PCT/IB2019/054867 depusă în 11 iunie 2019, și cei descriși în PCT/IB2019/054961 depusă în 13 iunie 2019, care includ următoarele:

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6- carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzod ioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*S*)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[(2*R*)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2; acid 2-[(4-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-[(4-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-[(4-{2-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-[(4-{2-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-[(4-{3-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]pirazin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-

[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-(6-{6-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]piridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-(6-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]-5-fluorpirimidin-4-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-(6-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]-5-fluorpirimidin-4-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-(6-{6-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]-5-fluorpiridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-(6-{6-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]-3-fluorpiridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-[(4-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]pirimidin-4-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]-5-fluorpirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; acid 2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-clor-2-fluorbenzil)oxi]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; şi acid 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorbenzil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia.

Inhibitori de ACC exemplificatori includ acid 4-(4-[(1-izopropil-7-oxo-1,4,6,7tetrahidro-1'*H*-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il)benzoic, gemcaben şi firsocostat (GS-0976) şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia.

Agonişti de FXR exemplificatori includ tropfexor (acid 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5ciclopropil-3-[2-(trifluormetoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8il]-4-fluor-1,3-benzotiazol-6-carboxilic), cilofexor (GS-9674), acid obeticolic, LY2562175, Met409, TERN-101 şi EDP-305, şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

Inhibitori de KHK exemplificatori includ [acid (1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia.

Inhibitori de DGAT2 exemplificatori includ (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă [incluzând formele sale solide cristaline (Forma 1 şi Forma 2)]. Vezi brevetul U.S. Nr. 10.071.992.

Inhibitori de BCKDK exemplificatori îi includ pe cei descrişi în cererea US cu Nr. 62/868.057 depusă în 28 iunie 2019 şi cererea US cu Nr. 62/868.542 depusă în 28 iunie 2019, care include următoarele:

5-(5-clor-4-fluor 3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(5-clor-3-difluormetiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(5-fluor-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(5-clor-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(3,5-diclortiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(4-brom-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
5-(4-brom-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol; 5-(4-clor-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol; acid 3-clor-5-fluortieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilic; acid 3-brom-5-fluortieno[3,2- b]tiofen-2-carboxilic; acid 3-(difluormetil)-5-fluortieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilic; acid 5,6-difluortieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilic; şi acid 3,5-difluortieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilic; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele variante de realizare, un compus din această invenţie poate fi coadministrat cu unul sau mai mulţi agenţi antidiabetici. Agenţi antidiabetici adecvaţi includ insulină, metformină, agonişti ai receptorului de GLP-1 (descrişi aici mai sus), un inhibitor de acetil-CoA carboxilază (ACC) (descris aici mai sus), inhibitori de SGLT2 (descrişi aici mai sus), inhibitori de monoacilglicerol O-aciltransferază, inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE)-10, activatori de AMPK [de ex., ETC-1002 (acid bempedoic)], sulfoniluree (de ex., acetohexamidă, clorpropamidă, diabineză, glibenclamidă, glipizidă, gliburidă, glimepiridă, gliclazidă, glipentidă, gliquidonă, glisolamidă, tolazamidă şi tolbutamidă), meglitinide, inhibitori de α-amilază (de ex., tendamistat, trestatin şi AL-3688), un inhibitor de α-glucozid hidrolază (de ex., acarboză), inhibitori de α-glucozidază (de ex., adiposină, camigliboză, emiglitat, miglitol, voglibоză, pradimicină-Q şi salbostatină), agonişti de PPARγ (de ex., balaglitazonă, ciglitazonă, darglitazonă, englitazonă, isaglitazonă, pioglitazonă şi rosiglitazonă), agonişti de PPAR α/γ (de ex., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 şi SB-219994), inhibitori ai protein tirozin fosfatazei-1B (PTP-1B) [de ex., trodusquemină, extract hirtiosal şi compuşi dezvăluiţi de către Zhang, S. şi colab., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)], activatori de SIRT-1 (de ex., resveratrol, GSK2245840 sau GSK184072), inhibitori de dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) (de ex., cei din WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin şi saxagliptin), secretagogi de insulină, inhibitori ai oxidării acizilor graşi, antagonişti de A2, inhibitori ai kinazei c-jun amino-terminale (JNK), activatori de glucokinază (GKa), cum ar fi cei descrişi în WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 sau GKM-001, insulină, mimetice de insulină, inhibitori ai receptorului glicogen fosforilază

(de ex., GSK1362885), agonişti ai receptorului de VPAC2, modulatori ai receptorului de glucagon, cum ar fi cei descrişi în Demong, D.E. şi colab., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, modulatori de GPR119, în special, agonişti, cum ar fi cei descrişi în WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. şi colab., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (de ex., MBX-2982, GSK1292263, APD597 and PSN821), derivaţi sau analogi de FGF21, cum ar fi cei descrişi în Kharitonenkov, A. şi colab., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, modulatori ai receptorului de TGR5 (denumiţi, de asemenea, GPBAR1), in special, agonişti, cum ar fi cei descrişi în Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 şi INT777, agonişti de GPR40, cum ar fi cei descrişi în Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluzând, dar fără limitare la TAK-875, modulatori de GPR120, în special, agonişti, activatori ai receptorului de acid nicotinic de mare afinitate (HM74A), şi inhibitori de SGLT1, cum ar fi GSK1614235. O altă listă reprezentativă de agenţi antidiabetici care pot fi combinaţi cu compuşii din prezenta invenţie poate fi găsită, de exemplu, la pagina 28, rândul 35 până la pagina 30, rândul 19 din WO201 1005611.

Alţi agenţi antidiabetici ar putea include inhibitori sau modulatori ai enzimelor carnitin palmitoil transferază, inhibitori ai fructozei 1,6-difosfatazei, inhibitori ai aldozo-reductazei, inhibitori ai receptorului mineralocorticoid, inhibitori de TORC2, inhibitori de CCR2 şi/sau CCR5, inhibitori ai izoformelor PKC (de ex. , PKCα, PKCβ, PKCγ), inhibitori ai sintetazei acizilor graşi, inhibitori ai serin palmitoil transferazei, modulatori de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteina 4 de legare la retinol, receptor glucocorticoid, receptori de somatostainã (de ex., SSTR1, SSTR2, SSTR3 şi SSTR5), inhibitori sau modulatori de PDHK2 sau PDHK4, inhibitori de MAP4K4, modulatori ai familiei IL1 incluzând IL 1 beta, modulatori de RXRalfa. În plus, agenţi antidiabetici adecvaţi includ mecanisme enumerate de Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Compuşii din prezenta invenţie pot fi co-administraţi cu agenţi împotriva insuficienţei cardiace, cum ar fi inhibitori de ACE (de ex., captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril), blocante ale receptorilor de angiotensină II (de ex., candesartan, losartan, valsartan), inhibitori de neprilizină ai receptorului de angiotensină (sacubitril/valsartan), blocant al canalului If ivabradină. Agenţi de blocare beta-adrenergici (de ex., bisoprolol, succinat de metoprolol, carvedilol), antagonişti de aldosteron (de ex., spironolactonă, eplerenonă), hidralazină şi izosorbid dinitrat, diuretice, (de ex., furosemid, bumetanidă, torsemidă, clortiazidă, amiloridă, hidroclortiazidă, indapamidă, metolazonă, triamteren), sau digoxină.

Compuşii din prezenta invenţie pot fi, de asemenea, co-administraţi cu agenţi de scădere a colesterolului sau a lipidelor, incluzând următorii agenţi exemplificatori: inhibitori de HMG CoA reductază (de ex., pravastatină, pitavastatină, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatină, sau nisvastatină sau nisbastatină) şi ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatină, sau atavastatină sau visastatină), inhibitori ai squalen-sintetazei; fibraţi (de ex., gemfibrozil, pemafibrat, fenofibrat, clofibrat), sechestranţi de acid biliar (cum ar fi, questran, colestipol, colesevelam); inhibitori de ACAT; inhibitori de MPT; inhibitori de lipooxigenază; inhibitori de absorbţie a colesterolului (de ex.,, ezetimib); agenţi de acid nicotinic (de ex., niacină, niacor, slo-niacină); acizi graşi omega-3 (de ex., epanova, ulei de peşte, acid eicosapentaenoic); inhibitori ai proteinei de transfer de esteri ai colsterolului (de ex., obicetrapib) şi modulatori de PCSK9 [de ex., alirocumab, evolocumab, bococizumab, ALN-PCS (inclisiran)].

Compuşii din prezenta invenţie pot fi utilizaţi de asemenea în combinaţie cu agenţi antihipertensivi, şi o astfel de activitate antihipertensivă este determinată cu uşurinţă de către persoanele de specialitate în domeniu conform analizelor standard (de ex., măsurători ale tensiunii arteriale). Exemple de agenţi anti-hipertensivi adecvaţi includ: blocante alfa-adrenergice; blocante beta-adrenergice; blocante ale canalelor de calciu (de ex., diltiazem, verapamil, nifedipină şi amlodipină); vasodilatatoare (de ex., hidralazină), diuretice (de ex., clorotiazidă, hidroclorotiazidă, flumetiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, metilclorotiazidă, triclorometiazidă, politiazidă, benztiazidă, acid etacrinic tricrinafen, clortalidonă, torsemid, furosemid, musolimină, bumetanidă, triamtrenenă, amilorida, spironolactonă); inhibitori de renin; inhibitori de ACE (de ex., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonişti ai receptorului de AT-1 (de ex., losartan, irbesartan, valsartan); antagonişti ai receptorului de ET (de ex., sitaxsentan, atrsentan şi compuşi dezvăluiţi în brevetele U.S. numerele 5.612.359 şi 6.043.265); antagonişti duali de Dual ET/All (de ex., compuşi dezvăluiţi în WO 00/01389); inhibitori de endopeptidază neutră (NEP); inhibitori de vasopepsidază (inhibitori duali de NEP-ACE) (de ex., gemopatrilat şi nitraţi). Un agent antianginos exemplificator este ivabradină.

Exemple de blocante adecvate ale canalelor de calciu (de tip L sau de tip T) includ diltiazem, verapamil, nifedipină şi amlodipină şi mybefradii.

Exemple de glicozide cardiace adecvate includ digitalis şi ouabain.

Într-o variantă de realizare, un compus din invenție poate fi co-administrat cu unul sau mai multe diuretice. Exemple de diuretice adecvate includ (a) diuretice de ansă, cum ar fi furosemid (cum ar fi LASIX™), torsemid (cum ar fi DEMADEX™), bemetanid (cum ar fi BUMEX™), și acid etacrinic (cum ar fi EDECRIN™); (b) diuretice de tip tiazidic, cum ar fi clorotiazidă (cum ar fi DIURIL™, ESIDRIX™ sau HYDRODIURIL™), hidroclorotiazidă (cum ar fi MICROZIDE™ sau ORETIC™), benztiazidă, hidroflumetiazidă (cum ar fi SALURON™), bendroflumetiazidă, metilclortiazidă, politiazidă, triclormetiazidă și indapamidă (cum ar fi LOZOL™); (c) diuretice de tip ftalimidină, cum ar fi clortalidonă (cum ar fi HYGROTON™), și metolazonă (cum ar fi ZAROXOLYN™); (d) diuretice de tip chinazolină, cum ar fi chinetazonă; și (e) diuretice care economisesc potasiu, cum ar fi triamteren (cum ar fi DYRENIUM™), și amiloridă (cum ar fi MIDAMOR™ sau MODURETIC™).

Într-o altă variantă de realizare, un compus din invenție poate fi co-administrat cu un diuretic de ansă. Într-o altă variantă de realizare, diureticul de ansă este selectat dintre furosemid și torsemid. Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi coadministrați cu furosemid. Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi co-administrați cu torsemidă care poate fi opțional o formă de torsemidă cu eliberare controlată sau modificată.

Într-o altă variantă de realizare, un compus din invenție poate fi co-administrat cu un diuretic de tip tiazidic. Într-o altă variantă de realizare, diureticul de tip tiazidic este selectat din grupul constând din clorotiazidă și hidroclorotiazidă. Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi co-administrați cu clorotiazidă. Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi co-administrați cu hidroclorotiazidă.

Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi co-administrați cu un diuretic de tip ftalimidină. Într-o altă variantă de realizare, diureticul de tip ftalimidină este clortalidonă.

Exemple de antagoniști ai receptorului mineralocorticoid adecvați includ sprionolactonă și eplerenonă.

Exemple de inhibitori ai fosfodiesterazei adecvați includ: inhibitori de PDE III (cum ar fi cilostazol); și inhibitori de PDE V (cum ar fi sildenafil).

Persoanele de specialitate în domeniu vor recunoaște că compușii din această invenție pot fi utilizați împreună cu alte tratamente cardiovasculare sau cerebrovasculare, incluzând PCI, plasarea unui stent, stenturi cu eliberare de medicamente, terapie cu celule stem, și dispozitive medicale, cum ar fi stimulatoare cardiace implantate, defibrilatoare, sau terapie de resincronizare cardiacă.

În special atunci când este furnizat sub forma unei singure unități de dozare, există posibilitatea unei interacțiuni chimice între ingredientele active combinate. Din acest motiv, atunci când un compus din această invenție și un al doilea agent terapeutic sunt combinate într-o singură unitate de dozare, acestea sunt formulate astfel încât, deși ingredientele active sunt combinate într-o singură unitate de dozare, contactul fizic dintre ingredientele active să fie minimizat (adică să fie redus). De exemplu, un ingredient activ poate fi acoperit enteric. Prin acoperirea enterică a unuia dintre ingredientele active, este posibil nu numai să se minimizeze contactul dintre ingredientele active combinate, dar, de asemenea, este posibil să se controleze eliberarea uneia dintre aceste componente în tractul gastrointestinal, astfel încât una dintre aceste componente să nu fie eliberată în stomac, ci mai degrabă să fie eliberată în intestine. Unul dintre ingredientele active poate fi, de asemenea, acoperit cu un material care efectuează o eliberare susținută în tractul gastrointestinal și, de asemenea, servește la minimizarea contactului fizic între ingredientele active combinate. În plus, componenta cu eliberare susținută poate fi acoperită suplimentar cu un strat enteric, astfel încât eliberarea acestei componente să aibă loc numai în intestin. Încă o altă abordare ar implica formularea unui produs combinat în care acea o componentă este acoperită cu un polimer cu eliberare susținută și/sau enterică, iar cealaltă componentă este, de asemenea, acoperită cu un polimer cu un grad de vâscozitate scăzut, cum ar fi hidroxipropil metilceluloză (HPMC) sau alte materiale adecvate, așa cum sunt cunoscute în domeniu, pentru a separa în suplimentar componentele active. Acoperirea polimerică servește la formarea unei bariere suplimentare la interacțiunea cu cealaltă componentă.

Acestea, precum și alte modalități de minimizare a contactului dintre componentele produselor combinate din prezenta invenție, indiferent dacă sunt administrate într-o singură formă de dozare sau sunt administrate în forme separate, dar în același timp în același mod, vor fi evidente cu ușurință pentru persoanele de specialitate în domeniu, odată înarmate cu prezenta dezvăluire.

În tratamentul prin terapie combinată, atât compușii din această invenție, cât și celelalte terapii medicamentoase sunt administrate la mamifere (de ex., oameni, bărbați sau femei) prin metode convenționale. Un compus cu Formula I sau o sare a acestuia este adaptată pentru utilizare terapeutică ca

agenți care antagonizează (incluzând inhibarea) MC4R la mamifere, în special, la oameni, și astfel sunt utili pentru tratamentul diverselor afecțiuni (de ex., cele descrise aici) în care este implicată o astfel de acțiune.

Boala/tulburarea/afecțiunea care poate fi tratată în conformitate cu prezenta invenție includ, dar nu se limitează la, cașexie (de ex., cașexie asociată cu cancer, SIDA, CHF și/sau CKD); anorexie/anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie și/sau radioterapie); greață; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creștere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate; depresie; hipertensiune arterială; malnutriție; obezitate; disfuncție sexuală; și boală inflamatorie.

Administrarea compușilor din această invenție poate fi prin orice metodă care livrează sistemic și/sau local un compus din prezenta invenție. Aceste metode includ căi orală, parenterală, intraduodenală, bucală, intranazală, etc. În general, compușii din această invenție sunt administrați pe cale orală, dar administrarea parenterală (de ex., intravenoasă, intramusculară, subcutanată sau intramedulară) poate fi utilizată, de exemplu, în cazul în care administrarea orală este inadecvată pentru țintă sau în cazul în care pacientul nu poate ingera medicamentul.

Pentru administrare la pacienți oameni, o doză zilnică orală de compuși de aici poate fi, de exemplu, în intervalul 0,01 mg până la 5000 mg, în funcție, desigur, de modul și frecvența de administrare, stadiul bolii și vârsta și afecțiunea pacientului etc. Poate fi utilizată o doză zilnică orală în intervalul de la 1 mg până la 2000 mg (de ex., 3 mg până la 2000 mg). O altă doză zilnică orală este în intervalul de la 5 mg până la 1000 mg. Pentru comoditate, compușii din prezenta invenție pot fi administrați într-o formă de dozare unitară. Dacă se dorește, pot fi utilizate mai multe doze pe zi din forma de dozare unitară pentru a crește doza zilnică totală. Forma de dozare unitară, de exemplu, poate fi o tabletă sau o capsulă care conține aproximativ 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 500 sau 1000 mg de compusul din prezenta invenție. Doza zilnică totală poate fi administrată în doze unice sau divizate și poate, la decizia medicului, să se încadreze în afara intervalelor tipice date aici.

Pentru administrare la pacienți oameni, o doză zilnică de perfuzie cu compuși de aici poate fi în intervalul 1 mg până la 2000 mg, în funcție, desigur, de modul și frecvența de administrare, starea bolii și vârsta și afecțiunea pacientului, etc. O altă doză zilnică de perfuzie este în intervalul de la 5 mg până la 1000 mg. Doza zilnică totală poate fi administrată în doze unice sau divizate și poate, la decizia medicului, să se încadreze în afara intervalelor tipice date aici.

Conform metodelor de tratament din invenție, un compus din prezenta invenție sau o combinație de un compus din prezenta invenție și cel puțin un agent farmaceutic suplimentar (denumită aici „combinație") este administrată unui subiect care are nevoie de un astfel de tratament, de preferință, sub formă de compoziție farmaceutică. În aspectul de combinație al invenției, compusul din prezenta invenție și cel puțin un alt agent farmaceutic (de ex., un alt agent anti-cașexie sau antianorexie) pot fi administrate fie separat, fie într-o compoziție farmaceutică care le cuprinde pe ambele. În general, este de preferat ca o astfel de administrare să fie orală.

Atunci când o combinație de un compus din prezenta invenție și cel puțin un alt agent farmaceutic sunt administrate împreună, o astfel de administrare poate fi succesivă în timp sau simultană. În unele variante de realizare, este utilizată administrarea simultană a combinațiilor de medicamente. Pentru administrare separată sau succesivă, un compus din prezenta invenție și agentul farmaceutic suplimentar pot fi administrați în orice ordine, și fiecare dintre ei poate fi administrat cu o frecvență sau un regim de dozare independent. În unele variante de realizare, o astfel de administrare este orală. În unele variante de realizare, o astfel de administrare poate fi orală și simultană. Atunci când un compus din prezenta invenție și agentul farmaceutic suplimentar sunt administrați succesiv, administrarea fiecăruia poate fi prin aceleași metode sau prin metode diferite.

Conform metodelor din invenție, un compus din prezenta invenție sau o combinație poate fi administrată sub forma unei compoziții farmaceutice. În consecință, un compus din prezenta invenție sau o combinație poate fi administrată la un pacient separat sau împreună în orice formă de dozare convențională orală, rectală, transdermică, parenterală (de ex., intravenoasă, intramusculară sau subcutanată), intracisternală, intravaginală, intraperitoneală, topică (de ex., pulbere, unguent, cremă, spray sau loțiune), bucală sau nazală (de ex., spray, picături sau inhalant).

Compușii din invenție sau combinațiile pot fi administrate singure sau pot fi administrate într-un amestec cu unul sau mai mulți excipienți, adjuvanți, diluanți sau purtători farmaceutici adecvați cunoscuți în domeniu și selectați în funcție de calea de administrare intenționată și de practica farmaceutică standard. Compusul din invenție sau combinația poate fi formulată pentru a furniza forme de dozare cu eliberare imediată, întârziată, modificată, susținută, pulsată sau controlată, în funcție de calea de administrare dorită și de specificitatea profilului de eliberare, proporțional cu nevoile terapeutice.

Compoziţia farmaceutică cuprinde un compus din invenţie sau o combinaţie într-o cantitate, în general, în intervalul de la aproximativ 1% până la aproximativ 75%, 80%, 85%, 90% sau chiar 95% (în greutate) din compoziţie, de obicei în intervalul de la aproximativ 1%, 2% sau 3% până la aproximativ 50%, 60% sau 70%, mai frecvent, în intervalul de la aproximativ 1%, 2% sau 3% până la mai puţin decât 50%, cum ar fi aproximativ 25%, 30% sau 35%.

Metode de preparare a diverselor compoziţii farmaceutice cu o anumită cantitate de compus activ sunt cunoscute persoanelor de specialitate în acest domeniu. Pentru exemple, vezi Remington, J.P., The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams şi Wilkins, Baltimore, Md. Ed. 20, 2000.

Compoziţii adecvate pentru injectare parenterală includ, în general, soluţii, dispersii, suspensii sau emulsii acceptabile farmaceutic, sterile, apoase sau neapoase, şi pulberi sterile pentru reconstituire în soluţii sau dispersii injectabile sterile. Exemple de purtători sau diluanţi apoşi şi neapoşi adecvaţi (incluzând solvenţi şi vehicule) includ apă, etanol, polioli (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol şi altele asemenea), amestecuri adecvate ale acestora, trigliceride incluzând uleiuri vegetale, cum ar fi ulei de măsline, şi esteri organici injectabili, cum ar fi oleat de etil. Un purtător preferat este Miglyol.RTM, o marcă pentru ester al acidului caprilic/capric cu glicerină sau propilenglicol (de ex., Miglyol.RTM. 812, Migiyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840) disponibilă de la Condea Vista Co., Cranford, N.J. Fluiditatea adecvată poate fi menţinută, de exemplu, prin utilizarea unei acoperiri, cum ar fi cu lecitină, prin menţinerea dimensiunii necesare a particulelor în cazul dispersiilor, şi prin utilizarea surfactanţilor.

Aceste compoziţii pentru injectare parenterală pot conţine, de asemenea, excipienţi, cum ar fi agenţi de conservare, umectare, emulsionare şi dispersare. Prevenirea contaminării cu microorganisme a compoziţiilor poate fi realizată cu diverşi agenţi antibacterieni şi antifungici, de exemplu, parabeni, clorbutanol, fenol, acid sorbic, şi alţii asemenea. De asemenea, poate fi de dorit să se includă agenţi izotonici, de exemplu, zaharuri, clorură de sodiu, şi altele asemenea. Absorbţia prelungită a compoziţiilor farmaceutice injectabile poate fi realizată prin utilizarea agenţilor capabili să întârzie absorbţia, de exemplu, monostearat de aluminiu şi gelatină.

Forme de dozare solide pentru administrare orală includ capsule, tablete, produse de mestecat, comprimate, pastile, pulberi şi preparate multi-particule (granule). În astfel de forme de dozare solide, un compus din prezenta invenţie sau o combinaţie este amestecată cu cel puţin un excipient, diluant sau purtător inert. Excipienţi, diluanţi sau purtători adecvaţi includ materiale, cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat dicalcic şi/sau (a) unul sau mai multe materiale de umplutură sau prelungitoare (de ex., celuloză microcristalină (disponibilă ca Avicel.TM de la FMC Corp.), amidonuri, lactoză, zaharoză, manitol, acid silicic, xilitol, sorbitol, dextroză, fosfat acid de calciu, dextrină, alfa-ciclodextrină, betaciclodextrină, polietilenglicol, acizi graşi cu lanţ mediu, oxid de titan, oxid de magneziu, oxid de aluminiu, şi altele asemenea); (b) unul sau mai mulţi lianţi (de ex., carboximetilceluloză, metilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, gelatină, gumă arabică, etil celuloză, alcool polivinilic, pullulan, amidon pregelatinizat, agar, tragacant, alginaţi, gelatină, polivinilpirolidonă, zaharoză, acacia, şi altele asemenea); (c) unul sau mai mulţi umectanţi (de ex., glicerol şi alţii asemenea); (d) unul sau mai mulţi agenţi de dezintegrare (de ex., agar-agar, carbonat de calciu, amidon de cartof sau de tapioca, acid alginic, anumite complexe de silicaţi, carbonat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, amidon glicolat de sodiu (disponibil ca Explotab.TM. de la Edward Mendell Co.), polivinil pirolidonă reticulată, croscarmeloză sodică de tip A (disponibilă ca Ac-disol.TM.), poliacrilină de potasiu (o răşină schimbătoare de ioni) şi altele asemenea); (e) unul sau mai mulţi agenţi de întârziere a soluţiei (de ex., parafină şi altele asemenea); (f) unul sau mai mulţi acceleratori de absorbţie (de ex., compuşi de amoniu cuaternar, şi alţii asemenea); (g) unul sau mai mulţi agenţi de umectare (de ex., alcool cetilic, monostearat de glicerol, şi alţii asemenea); (h) unul sau mai mulţi adsorbanţi (de ex., caolină, bentonită, şi altele asemenea); şi/sau unul sau mai mulţi lubrifianţi (de ex., talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, acid stearic, polioxil stearat, cetanol, ulei de ricin hidrogenat, esteri de zaharoză ai acizilor graşi, dimetilpolisiloxan, ceară microcristalină, ceară de albine galbenă, ceară de albine albă, polietilenglicoli solizi, lauril sulfat de sodiu, şi altele asemenea). În cazul capsulelor şi tabletelor, formele de dozare pot cuprinde, de asemenea, agenţi de tamponare.

Compoziţii solide de un tip similar pot fi, de asemenea, utilizate ca materiale de umplutură în capsule moi sau tari de gelatină umplute, utilizând excipienţi cum ar fi lactoză sau zahăr din lapte, precum şi polietilenglicoli cu greutate moleculară mare, şi altele asemenea.

Forme de dozare solide cum ar fi tablete, drajeuri, capsule şi granule pot fi preparate cu acoperiri şi învelişuri, cum ar fi acoperiri enterice şi altele binecunoscute în domeniu. Acestea pot conţine, de asemenea, agenţi de opacifiere şi pot avea, de asemenea, o astfel de compoziţie încât să elibereze compusul din prezenta invenţie şi/sau agentul farmaceutic suplimentar într-o manieră întârziată. Exemple de compoziţii de înglobare care pot fi utilizate sunt substanţe polimerice şi ceruri. Medicamentul poate fi, de asemenea, sub formă micro-încapsulată, dacă este cazul, cu unul sau mai mulţi dintre excipienţii menţionaţi mai sus.

Pentru tablete, agentul activ va cuprinde de obicei mai puţin decât 50% (în greutate) din formulare, de exemplu, mai puţin decât aproximativ 10%, cum ar fi 5% sau 25% în greutate. Partea predominantă a formulării cuprinde materiale de umplutură, diluanţi, dezintegranţi, lubrifianţi şi, opţional, arome. Compoziţia acestor excipienţi este bine-cunoscută în domeniu. Frecvent, materialele de umplutură/diluanţii vor cuprinde amestecuri de două sau mai multe dintre următoarele componente: celuloză microcristalină, manitol, lactoză (toate tipurile), amidon, şi fosfat dicalcic. Amestecurile de umplutură/diluant cuprind de obicei mai puţin decât 98% din formulare şi, de preferinţă, mai puţin decât 95%, de exemplu, 93,5%. Dezintegranţii preferaţi includ Ac-di-solTM, ExplotabTM, amidon şi lauril sulfat de sodiu. Atunci când este prezent, un agent de dezintegrare va cuprinde, de obicei, mai puţin decât 10% din formulare sau mai puţin decât 5%, de exemplu, aproximativ 3%. Un lubrifiant preferat este stearat de magneziu. Atunci când este prezent, un lubrifiant va cuprinde, de obicei, mai puţin decât 5% din formulare sau mai puţin decât 3%, de exemplu, aproximativ 1%.

Tabletele pot fi fabricate prin procese standard de tabletare, de exemplu, comprimare directă sau granulare umedă, uscată, sau din topitură, proces de congelare a topiturii şi extrudare. Miezurile tabletei pot fi mono sau multistrat(uri) şi pot fi acoperite cu acoperiri adecvate cunoscute în domeniu.

Forme de dozare lichide pentru administrare orală includ emulsii, soluţii, suspensii, siropuri şi elixiruri acceptabile farmaceutic. În plus faţă de compusul sau combinaţia din prezenta invenţie, forma de dozare lichidă poate conţine diluanţi inerţi utilizaţi în mod obişnuit în domeniu, cum ar fi apă sau alţi solvenţi, agenţi de solubilizare şi emulgatori, cum ar fi, de exemplu, alcool etilic, alcool izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilenglicol, 1,3butilen glicol, dimetilformamidă, uleiuri (de ex., ulei de seminţe de bumbac, ulei de arahide, ulei de germeni de porumb, ulei de măsline, ulei de ricin, ulei de seminţe de susan, şi altele asemenea), Miglyol.RTM. (disponibil de la CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), glicerol, alcool tetrahidrofurfurilic, polietilenglicoli şi esteri ai acizilor graşi ai sorbitanului, sau amestecuri ale acestor substanţe, şi altele asemenea.

În plus faţă de astfel de diluanţi inerţi, compoziţia poate include, de asemenea, excipienţi, cum ar fi agenţi de umectare, agenţi de emulsionare şi de suspendare, agenţi de îndulcire, de aromatizare şi de parfumare.

Forme lichide orale de compuşii din invenţie sau de combinaţii includ soluţii în care compusul activ este complet dizolvat. Exemple de solvenţi includ toţi solvenţii anteriori adecvaţi din punct de vedere farmaceutic pentru administrare orală, în special, pe cei în care compuşii din invenţie prezintă o solubilitate bună, de ex., polietilenglicol, polipropilenglicol, uleiuri comestibile şi sisteme pe bază de gliceril şi gliceride. Sistemele pe bază de gliceril şi gliceride pot include, de exemplu, următoarele mărci de produse (şi produse generice corespondente): Captex.TM. 355 EP (tricaprilat/caprat de gliceril, de la Abitec, Columbus Ohio), Crodamol.TM. GTC/C

(trigliceride cu lanţ mediu, de la Croda, Cowick Hall, UK) sau Labrafac.TM. CC (trigliide cu lanţ mediu, de la Gattefosse), Captex.TM. 500P (triacetat de gliceril, adică triacetină, de la Abitec), Capmul.TM. MCM (mono- şi digliceride cu lanţ mediu, de la Abitec), Migyol.TM. 812 (trigliceridă caprilică/caprică, de la Condea, Cranford N.J.), Migyol.TM. 829 (trigliceridă caprilică/caprică/succinică, de la Condea), Migyol.TM. 840 (propilenglicol dicaprilat/dicaprat, de la Condea), Labrafil.TM. M1944CS (gliceride oleoil macrogol-6, de la Gattefosse), Peceol.TM. (monooleat de gliceril, de la Gattefosse) şi Maisine.TM. 35-1 (monooleat de gliceril, de la Gattefosse). De un interes deosebit sunt uleiuri de trigliceride cu lanţ mediu (aproximativ C_8 până la C_{10}). Aceşti solvenţi formează frecvent partea predominantă a compoziţiei, adică mai mult decât aproximativ 50%, de obicei, mai mult decât aproximativ 80%, de exemplu, aproximativ 95% sau 99%. Adjuvanţii şi aditivii pot fi, de asemenea, incluşi în solvenţi, în principal, ca agenţi pentru mascarea gustului, agenţi pentru gust şi aromatizare, antioxidanţi, stabilizatori, modificatori de textură şi viscozitate, şi solubilizanţi.

Suspensiile, în plus faţă de compusul din prezenta invenţie sau faţă de combinaţie, pot cuprinde în plus purtători, cum ar fi agenţi de suspendare, de exemplu, alcooli izostearilici etoxilaţi, polioxietilen sorbitol şi esteri de sorbitan, celuloză microcristalină, metahidroxid de aluminiu, bentonită, agar-agar, şi tragacant, sau amestecuri ale acestor substanţe, şi altele asemenea.

Compoziţiile pentru administrare rectală sau vaginală cuprind, de preferinţă, supozitoare, care pot fi preparate prin amestecarea unui compus din prezenta invenţie sau a unei combinaţii cu excipienţi sau purtători neiritanţi adecvaţi, cum ar fi unt de cacao, polietilenglicol sau o ceară pentru supozitoare care în mod obişnuit sunt solide la temperatura camerei, dar sunt lichide la temperatura corpului şi, prin urmare, se topesc în rect sau în cavitatea vaginală, eliberând astfel componenta(le) activă.

Formele de dozare pentru administrare topică a compuşilor din prezenta invenţie sau a combinaţiilor includ unguente, creme, loţiuni, pulberi şi spray-uri. Medicamentele sunt amestecate cu un excipient, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, şi cu orice conservanţi, soluţii tampon sau propulsori care pot fi necesari.

Unii dintre prezenţii compuşi pot fi slab solubili în apă, de exemplu, mai puţin decât aproximativ 1 μg/mL. Prin urmare, compoziţiile lichide în solvenţi solubilizanţi, neapoşi, cum ar fi uleiuri de trigliceride cu lanţ mediu discutate mai sus, sunt o formă de dozare preferată pentru aceşti compuşi.

Dispersii amorfe solide, incluzând dispersii formate printr-un proces de uscare prin pulverizare, sunt, de asemenea, o formă de dozare preferată pentru compuşii slab solubili din invenţiei. Prin "dispersie solidă amorfă" se înţelege un material solid în care cel puţin o parte din compusul slab solubil este în formă amorfă şi dispersat într-un polimer solubil în apă. Prin "amorf" se înţelege că compusul slab solubil nu este cristalin. Prin "cristalin" se înţelege că compusul prezintă o ordine pe distanţă mare în trei dimensiuni de cel puţin 100 de unităţi repetate în fiecare dimensiune. Astfel, se intenţionează ca termenul amorf să includă nu numai materialul care, în principal, nu are ordine, ci şi materialul care poate avea un grad mic de ordine, dar ordinea este în mai puţin decâ trei dimensiuni şi/sau este doar pe distanţe scurte. Materialul amorf poate fi caracterizat prin tehnici cunoscute în domeniu, cum ar fi cristalografie prin difracţie de raze X în pulbere (PXRD), RMN în stare solidă sau tehnici termice, cum ar fi calorimetrie de scanare diferenţială (DSC).

De preferinţă, cel puţin o parte majoră (adică cel puţin aproximativ 60% în greutate) din compusul slab solubil în dispersia solidă amorfă este amorfă. Compusul poate exista în dispersia solidă amorfă în domenii sau regiuni amorfe relativ pure, sub forma unei soluţii solide a compusului distribuit omogen în polimer, sau în orice combinaţie de aceste stări sau acele stări care se află intermediare între ele. De preferinţă, dispersia solidă amorfă este substanţial omogenă, astfel că compusul amorf este dispersat cât mai omogen posibil în întregul polimer. Aşa cum este utilizat aici, "substanţial omogen" înseamnă că fracţiunea de compus, care este prezentă în domenii sau regiuni amorfe relativ pure din dispersia solidă amorfă, este relativ mică, de ordinul a mai puţin decât 20% în greutate şi, de preferinţă, a mai puţin decât 10% în greutate din cantitatea totală de medicament

Polimeri solubili în apă adecvaţi pentru utilizare în dispersiile solide amorfe ar trebui să fie inerţi, în sensul că nu reacţionează chimic cu compusul slab solubil întrun mod negativ, sunt acceptabili farmaceutic, şi au cel puţin o oarecare solubilitate în soluţie apoasă la pH-uri fiziologice relevante (de ex., 1-8). Polimerul poate fi neutru sau ionizabil şi ar trebui să aibă o solubilitate apoasă de cel puţin 0,1 mg/mL pe cel puţin o parte din intervalul de pH de 1-8.

Polimeri solubili în apă adecvaţi pentru utilizare cu prezenta invenţie pot fi celulozici sau necelulozici. Polimerii pot fi neutri sau ionizabili în soluţie apoasă.

Dintre aceştia, sunt preferaţi polimeri celulozici şi ionizabili, fiind mai preferaţi polimerii celulozici ionizabili.

Polimeri solubili în apă exemplificatori includ succinat de acetat de hidroxipropil metilceluloză (HPMCAS), hidroxipropil metilceluloză (HPMC), ftalat de hidroxipropil metilceluloză (HPMCP), carboximetiletilceluloză (CMEC), ftalat de acetat de celuloză (CAP), acetat de celuloză trimelilat (CAT), polivinilpirolidonă (PVP), hidroxipropil celuloză (HPC), metilceluloză (MC), copolimeri bloc de oxid de etilenă şi oxid de propilenă (PEO/PPO, cunoscuţi, de asemenea, ca poloxameri), şi amestecuri ale acestora. Polimeri preferaţi în mod deosebit includ HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxameri, şi amestecuri ale acestora. Cel mai preferat este HPMCAS. Vezi publicaţia cererii de brevet european Nr. 0 901 786 A2.

Dispersiile solide amorfe pot fi preparate conform oricărui proces de formare a dispersiilor solide amorfe care are ca rezultat faptul că cel puţin o parte majoră (cel puţin 60%) din compusul slab solubil să fie în stare amorfă. Astfel de procese includ procese mecanice, termice şi cu solvenţi. Procese mecanice exemplificatoare includ măcinare şi extrudare; procese de topire incluzând fuziune la temperatură înaltă, fuziune modificată cu solvent, şi procese de topire-congelare; şi procese cu solvenţi, incluzând precipitare fără solvent, acoperire prin pulverizare şi uscare prin pulverizare. Vezi, de exemplu, următoarele brevete U.S. nr. 5,456,923 şi 5,939,099, care descriu formarea dispersiilor prin procese de extrudare; nr. 5,340,591 şi 4,673,564, care descriu formarea dispersiilor prin procese de măcinare; şi nr. 5,707,646 şi 4,894,235, care descriu formarea de dispersii prin procese de topire. Într-un proces preferat, dispersia solidă amorfă este formată prin uscare prin pulverizare, aşa cum este descris în publicaţia cererii de brevet european Nr. 0 901 786 A2. În acest proces, compusul şi polimerul sunt dizolvate într-un solvent, cum ar fi acetonă sau metanol, şi apoi solventul este îndepărtat rapid din soluţie prin uscare prin pulverizare, pentru a forma dispersia solidă amorfă. Dispersiile solide amorfe pot fi preparate astfel încât să conţină până la aproximativ 99 % în greutate de compus, de exemplu, 1 % în greutate, 5 % în greutate, 10 % în greutate, 25 % în greutate, 50 % în greutate, 75 % în greutate, 95 % în greutate sau 98 % în greutate, după cum se doreşte.

Dispersia solidă poate fi utilizată ca formă de dozare în sine sau poate servi ca produs de fabricare-utilizare (MUP) în prepararea altor forme de dozare, cum ar fi capsule, tablete, soluţii sau suspensii. Un exemplu de suspensie apoasă este o suspensie apoasă de 1:1 (g/g) compus / dispersie uscată prin pulverizare HPMCASHF care conţine 2,5 mg/mL de compus în 2% polisorbat-80. Dispersiile solide pentru utilizare într-o tabletă sau capsulă vor fi, în general, amestecate cu alţi excipienţi sau adjuvanţi găsiţi în mod obişnuit

în astfel de forme de dozare. De exemplu, un material de umplutură exemplificator pentru capsule conține 2:1 (g/g) compus / dispersie uscată prin pulverizare HPMCAS-MF (60%), lactoză (curgere rapidă) (15%), celuloză microcristalină (de ex., Avicel.sup.(R0-102) (15,8%), amidon de sodiu (7%), lauril sulfat de sodiu (2%) și stearat de magneziu (1%).

Polimeri HPMCAS sunt disponibili la calități scăzute, medii și înalte, ca Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF și, respectiv, Aqoat.sup.(R)-HF de la Shin-Etsu Chemical Co. , LTD, Tokyo, Japonia. Calitățile MF și HF mai înalte sunt în general preferate.

În mod convenabil, un compus din prezenta invenție (sau o combinație) poate fi transportat în apa de băut, astfel încât o doză terapeutică a compusului să fie ingerată cu apa din alimentația zilnică. Compusul poate fi dozat direct în apă de băut, de preferință, sub formă de concentrat lichid, solubil în apă (cum ar fi o soluție apoasă de sare solubilă în apă).

Acești compuși pot fi administrați, de asemenea, animalelor, altele decât oameni, de exemplu, pentru indicațiile detaliate mai sus. Doza exactă administrată a fiecărui ingredient activ va varia în funcție de orice număr de factori, incluzând, dar fără limitare la, tipul de animal și tipul de boală tratată, vârsta animalului și calea (căile) de administrare.

Este utilizată o doză de agenți farmaceutici combinați care trebuie să fie utilizați împreună cu compușii cu Formula I sau sărurile acestora, care este eficientă pentru indicația care este tratată. Astfel de doze pot fi determinate prin teste standard, cum ar fi cele menționate mai sus și furnizate aici. Agenții combinați pot fi administrați simultan sau succesiv, în orice ordine.

Aceste doze se bazează pe un subiect uman mediu care are o greutate de aproximativ 60 kg până la 70 kg. Medicul va putea determina cu ușurință dozele pentru subiecții a căror greutate nu se încadrează în acest interval, cum ar fi minorii și vârstnicii.

Regimurile de dozare pot fi ajustate pentru a asigura răspunsul optim dorit. De exemplu, se poate administra un singur bolus, se pot administra mai multe doze divizate pe parcursul timpului, sau doza poate fi redusă sau mărită proporțional după cum este indicat de exigențele situației terapeutice. Este deosebit de avantajos să se formuleze compoziții parenterale sub formă de unitate de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozării. Forma de unitate de dozare, așa cum este utilizată aici, se referă la unități fizice discrete potrivite ca doze unitare pentru subiecții mamifer care trebuie să fie tratați; fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de compus activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Specificația pentru formele de unitate de dozare din invenție sunt dictate de și depind în mod direct de (a) caracteristicile unice ale agentului chimioterapeutic și efectul terapeutic sau profilactic particular care trebuie obținut, și (b) limitările inerente din domeniul combinării unui astfel de compus activ pentru tratamentul sensibilității la indivizi.

Astfel, persoana de specialitate în domeniu ar aprecia, pe baza dezvăluirii furnizate aici, că doza și regimul de dozare sunt ajustate în conformitate cu metode bine-cunoscute în domeniul terapeutic. Adică, doza maximă tolerabilă poate fi stabilită cu ușurință, și cantitatea eficientă care asigură un beneficiu terapeutic detectabil la un pacient poate fi, de asemenea, determinată, la fel ca și cerințele temporale pentru administrarea fiecărui agent pentru a asigura pacientului un beneficiu terapeutic detectabil. În consecință, deși anumite regimuri de doză și de administrare sunt exemplificate aici, aceste exemple nu limitează în nici un fel regimul de doză și administrare care poate fi furnizat unui pacient la punerea în practică a prezentei invenții.

Trebuie remarcat faptul că valorile dozelor pot varia în funcție de tipul și severitatea afecțiunii care trebuie atenuată, și pot include doze unice sau multiple. Mai mult, trebuie înțeles că pentru orice subiect particular, regimurile de dozare specifice ar trebui ajustate în timp în funcție de nevoia individuală și de raționamentul profesional al persoanei care administrează sau supraveghează administrarea compozițiilor, și că intervalele de dozare stabilite aici sunt doar exemplificatoare și nu au scopul de a limita sfera de întindere sau de punere în practică a compoziției revendicate. De exemplu, dozele pot fi ajustate pe baza parametrilor farmacocinetici sau farmacodinamici, care pot include efecte clinice, cum ar fi efecte toxice și/sau valori de laborator. Astfel, prezenta invenție cuprinde creșterea dozei pentru pacient, așa cum este determinat de o persoană de specialitate în domeniu. Determinarea dozelor și a regimurilor adecvate pentru administrarea agentului chimioterapeutic este bine-cunoscută în domeniul relevant și ar fi înțeles că este însușită de către o persoană de specialitate în domeniu, odată furnizate învățăturile dezvăluite aici.

Prezenta invenție cuprinde, în plus, utilizarea unui compus cu Formula I sau a sării sale acceptabile farmaceutic pentru utilizare ca medicament (cum ar fi o tabletă cu dozare unitară sau capsulă cu dozare unitară). Într-o altă variantă de realizare, prezenta invenție cuprinde utilizarea unui compus cu Formula I sau a sării lui acceptabilă farmaceutic pentru fabricarea unui medicament (cum ar fi o tabletă cu dozare unitară sau o capsulă cu dozare unitară) pentru a trata una sau mai multe dintre afecțiunile identificate anterior în secțiunile de mai sus care discută despre metode de tratament.

O compoziţie farmaceutică din invenţie poate fi preparată, ambalată sau vândută în vrac, sub forma unei singure unităţi de doză, sau sub forma unei multitudini de unităţi de doză. Aşa cum este utilizat aici, o "unitate de doză" este o cantitate discretă din compoziţia farmaceutică care cuprinde o cantitate predeterminată de ingredient activ. Cantitatea de ingredient activ este în general egală cu doza de ingredient activ care ar fi administrată unui subiect sau cu o fracţiune convenabilă de o astfel de doză, cum ar fi, de exemplu, o jumătate sau o treime dintr-o astfel de doză.

Aceşti agenţi şi compuşi din invenţie pot fi combinaţi cu vehicule acceptabile farmaceutic, cum ar fi soluţie salină, soluţie Ringer, soluţie de dextroză, şi altele asemenea. Regimul de dozare particular, adică doza, programul şi repetarea, va depinde de individul particular şi de istoricul medical al individului respectiv.

Purtătorii, excipienţii sau stabilizatorii acceptabili sunt netoxici pentru beneficiari la dozele şi concentraţiile folosite, şi pot cuprinde tampoane, cum ar fi fosfat, citrat şi alţi acizi organici; săruri, cum ar fi clorură de sodiu; antioxidanţi incluzând acid ascorbic şi metionină; conservanţi (cum ar fi, clorură de octadecildimetilbenzil amoniu; clorură de hexametoniu; clorură de benzalconiu, clorură de benzetoniu; fenol, alcool butilic sau benzilic; alchil parabeni, cum ar fi metil sau propil paraben; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; şi *m*-cresol); polipeptide cu greutate moleculară mică (mai mică decât aproximativ 10 reziduuri); proteine, cum ar fi albumină serică, gelatină sau Ig-uri; polimeri hidrofili, cum ar fi polivinilpirolidonă; aminoacizi, cum ar fi glicină, glutamină, asparagină, histidină, arginină sau lizină; monozaharide, dizaharide şi alţi carbohidraţi incluzând glucoză, manoză sau dextrine; agenţi de chelare, cum ar fi EDTA; zaharuri, cum ar fi zaharoză, manitol, trehaloză sau sorbitol; contraioni care formează sare, cum ar fi sodiu; complexe metalice (de ex., complexe Zn-proteină); şi/sau surfactanţi neionici, cum ar fi TWEEN™, PLURONICS™ sau polietilenglicol (PEG).

Lipozomi care conţin aceşti agenţi şi/sau compuşi din invenţie sunt preparaţi prin metode cunoscute în domeniu, cum sunt cele descrise în brevetele U.S. numerele 4.485.045 şi 4.544.545. Lipozomi cu timp sporit în circulaţie sunt dezvăluiţi în brevetul U.S. Nr. 5.013.556. Lipozomi deosebit de utili pot fi generaţi prin metoda de evaporare în fază inversă cu o compoziţie lipidică care cuprinde fosfatidilcolină, colesterol şi fosfatidiletanolamină derivatizată din PEG (PEG-PE). Lipozomii sunt extrudaţi prin filtre cu dimensiune a porilor definită pentru a se obţine lipozomi cu diametrul dorit.

Aceşti agenţi şi/sau compuşii din invenţie pot fi, de asemenea, sechestraţi în microcapsule preparate, de exemplu, prin tehnici de coacervare sau prin polimerizare interfacială, de exemplu, hidroximetilceluloză sau microcapsule de gelatină şi, respectiv, microcapsule de poli-(metilmetacrilat), în sisteme coloidale de livrare a medicamentului (de ex., lipozomi, microsfere de albumină, microemulsii, nanoparticule şi nanocapsule), sau în macroemulsii. Astfel de tehnici sunt dezvăluite în Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Ed. 20, Editura Mack (2000)).

Pot fi utilizate preparate cu eliberare susţinută. Exemple adecvate de preparate cu eliberare susţinută includ matrici semi-permeabile de polimeri solizi hidrofobi care conţin compusul in invenţie, ale căror matrici sunt sub formă de articole modelate, de exemplu, pelicule sau microcapsule. Exemple de matrici cu eliberare susţinută includ poliesteri, hidrogeluri [de exemplu, poli(2-hidroxietilmetacrilat) sau 'poli(alcool vinilic)], polilactide (brevetul U.S. Nr. 3.773.919), copolimeri de acid L-glutamic şi etil-L-glutamat, acetat de etilen-vinil nedegradabil, copolimeri degradabili de acid lactic - acid glicolic, cum ar fi cei utilizaţi în LUPRON DEPOT™ (microsfere injectabile compuse din copolimer acid lactic - acid glicolic şi acetat de leuprolidă), izobutirat de acetat de zaharoză şi acid poli-D-(-)-3hidroxibutiric.

Formulările care trebuie utilizate pentru administrare intravenoasă trebuie să fie sterile. Acest lucru se realizează cu uşurinţă, de exemplu, prin filtrare prin membrane de filtrare sterile. Compuşii din invenţie sunt în general plasaţi într-un recipient care are un port de acces steril, de exemplu, o pungă cu soluţie intravenoasă sau o fiolă care are un dop care poate fi perforat cu un ac de injectare hipodermic.

Emulsii adecvate pot fi preparate folosind emulsii de grăsime disponibile comercial, cum ar fi Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ şi Lipiphysan™. Ingredientul activ poate fi, fie dizolvat într-o compoziţie de emulsie amestecată în prealabil, fie, ca alternativă, poate fi dizolvat într-un ulei (de ex., ulei de soia, ulei de şofran, ulei de seminţe de bumbac, ulei de susan, ulei de porumb sau ulei de migdale) şi o emulsie formată la amestecare cu o fosfolipidă (de ex., fosfolipide de ou, fosfolipide de soia, sau lecitină de soia) şi apă. Se va aprecia că pot fi adăugate alte ingrediente, de exemplu, glicerol sau glucoză, pentru a ajusta tonicitatea emulsiei. Emulsiile adecvate vor conţine de obicei până la 20% ulei, de exemplu, între 5 şi 20%. Emulsia de grăsime poate cuprinde picături de grăsime între 0,1 şi 1,0 μm, în special, 0,1 şi 0,5 μm, şi are un pH în intervalul de la 5,5 până la 8,0.

Compoziţiile de emulsie pot fi cele preparate prin amestecarea unui compus din invenţie cu Intralipid™ sau cu componentele acesteia (ulei de soia, fosfolipide de ou, glicerol şi apă).

Compoziţii pentru inhalare sau insuflare includ soluţii şi suspensii în solvenţi apoşi sau organici acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora, şi pulberi. Compoziţiile lichide sau solide pot conţine

excipienţi acceptabili farmaceutic adecvaţi aşa cum a fost prezentat mai sus. În unele variante de realizare, compoziţiile sunt administrate pe cale respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziţiile în solvenţi de preferat sterili acceptabili farmaceutic pot fi nebulizate prin utilizare de gaze. Soluţiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare, sau dispozitivul de nebulizare poate fi ataşat la o mască facială, cort sau aparat de respiraţie cu presiune pozitivă intermitentă. Compoziţiile de soluţie, suspensie sau pulbere pot fi administrate, de preferinţă oral sau nazal, de la dispozitive care livrează formularea într-un mod adecvat.

Compuşii de aici pot fi formulaţi pentru administrare orală, bucală, intranazală, parenterală (de ex., intravenoasă, intramusculară sau subcutanată) sau rectală, sau într-o formă adecvată pentru administrare prin inhalare. Compuşii in invenţie pot fi, de asemenea, formulaţi pentru livrare susţinută.

Metode de preparare a diverselor compoziţii farmaceutice cu o anumită cantitate de ingredient activ sunt cunoscute, sau vor fi evidente în lumina acestei dezvăluiri, pentru persoanele de specialitate în acest domeniu. Pentru exemple de metode de preparare a compoziţiilor farmaceutice, vezi Remington, The Science and Practice of Pharmacy, ediţia a 20-a (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Compoziţiile farmaceutice conform invenţiei pot conţine 0,1% până la 95% de compus(şi) din această invenţie, de preferinţă, 1% până la 70%. În orice caz, compoziţia care trebuie să fie administrată va conţine o cantitate de un compus(şi) din invenţie într-o cantitate eficientă pentru a trata boala/afecţiunea subiectului care este tratat.

Deoarece prezenta invenţie are un aspect care se referă la tratamentul bolii/afecţiunilor descrise aici cu o combinaţie de ingrediente active care pot fi administrate separat, invenţia se referă, de asemenea, la combinarea compoziţiilor farmaceutice separate sub formă de kit. Kitul cuprinde două compoziţii farmaceutice separate: un compus cu Formula I sau sarea lui acceptabilă farmaceutic sau un promedicament al acestuia sau o sare a unui astfel de compus sau promedicament, şi un al doilea compus, aşa cum este descris mai sus. Kitul cuprinde un mijloc pentru menţinerea compoziţiilor separate, cum ar fi un recipient, o sticlă divizată sau un pachet de folie divizat. De obicei, kitul cuprinde instrucţiuni pentru administrarea componentelor separate. Forma kitului este deosebit de avantajoasă atunci când componentele separate sunt administrate, de preferinţă, în diverse forme de dozare (de ex., orală şi parenterală), sunt administrate la diferite intervale de dozare, sau atunci când este dorită de către medicul care prescrie titrarea componentelor individuale ale combinaţiei.

Un exemplu de astfel de kit este aşa-numitul ambalaj blister. Ambalaje blister sunt bine-cunoscute în industria de ambalare şi sunt utilizate pe scară largă pentru ambalarea formelor de dozare unitară farmaceutică (tablete, capsule şi altele asemenea). Ambalajele blister constau, în general, dintr-o foaie de material relativ rigid acoperită cu o folie dintr-un material plastic, de preferinţă, transparentă. În timpul procesului de ambalare se formează adâncituri în folia din plastic. Adâncimile au dimensiunea şi forma tabletelor sau capsulelor care urmează să fie ambalate. Apoi, tabletele sau capsulele sunt plasate în adâncituri şi foaia din material relativ rigid este etanşată pe folia din plastic la faţa foliei care este opusă direcţiei în care au fost formate adâncimile. Ca rezultat, tabletele sau capsulele sunt sigilate în adâncimile dintre folia de plastic şi foaie. De preferinţă, rezistenţa foii este astfel încât tabletele sau capsulele să poată fi îndepărtate din ambalajul blister prin presare manuală asupra adâncimilor prin care se formează o deschidere în foaie în locul adâncimii. Tableta sau capsula pot fi apoi îndepărtate prin deschiderea menţionată.

Poate fi de dorit să fie furnizat pe kit un ajutor de memorie, de exemplu, sub formă de numere lângă tablete sau capsule, în care numerele corespund cu zilele regimului în care tabletele sau capsulele astfel specificate ar trebui să fie ingerate. Un alt exemplu de astfel de ajutor de memorie este un calendar imprimat pe card, de ex., după cum urmează "Prima săptămână, luni, marţi, etc.... A doua săptămână, luni, marţi,... " etc. Alte variaţii ale ajutoarelor de memorie vor fi uşor evidente. O "doză zilnică" poate fi o singură tabletă sau capsulă sau mai multe pastile sau capsule care trebuie luate într-o anumită zi. De asemenea, o doză zilnică de un compus din prezenta invenţie poate consta dintr-o tabletă sau capsulă, în timp ce o doză zilnică din al doilea compus poate consta din mai multe tablete sau capsule, şi invers. Ajutorul de memorie ar trebui să reflecte acest lucru.

Într-o altă variantă de realizare specifică a invenţiei, este furnizat un distribuitor conceput să distribuie dozele zilnice una câte una, în ordinea utilizării intenţionate. De preferinţă, distribuitorul este echipat cu un ajutor de memorie, astfel încât să faciliteze în plus respectarea regimului. Un exemplu de astfel de ajutor de memorie este un contor mecanic care indică numărul de doze zilnice care au fost distribuite. Un alt exemplu de astfel de ajutor de memorie este o memorie micro-cip alimentată de baterie cuplată cu un cititor cu cristale lichide sau un semnal sonor de memento care, de exemplu, citeşte data la care a fost luată ultima doză zilnică şi/sau reaminteşte atunci când urmează să fie luată următoarea doză.

De asemenea, deoarece prezenta invenţie are un aspect care se referă la tratamentul bolii/afecţiunilor descrise aici cu o combinaţie de ingrediente active care pot fi administrate împreună,

invenţia se referă, de asemenea, la combinarea compoziţiilor farmaceutice separate într-o singură formă de dozare, cum ar fi (dar fără limitare la) o singură tabletă sau capsulă, o tabletă sau capsulă cu două straturi sau cu mai multe straturi, sau prin utilizarea de componente sau compartimente separate în cadrul unei tablete sau capsule.

Ingredientul activ poate fi livrat sub forma unei soluţii într-un vehicul apos sau neapos, cu sau fără solvenţi, co-solvenţi, excipienţi, sau agenţi de complexare suplimentari selectaţi dintre diluanţi, excipienţi, vehicule sau purtători acceptabili farmaceutic.

Ingredientul activ poate fi formulat sub forma unei dispersii solide sau sub forma unui sistem de livrare a medicamentului auto-emulsionat (SEDDS) cu excipienţi acceptabili farmaceutic.

Ingredientul activ poate fi formulat sub forma unei tablete sau capsule cu eliberare imediată sau controlată (de ex., suspendată, întârziată sau prelungită). Ca alternativă, ingredientul activ poate fi livrat ca ingredient activ singur în învelişul unei capsule, fără excipienţi suplimentari.

EXEMPLE

Următoarele ilustrează sinteza diverşilor compuşi din prezenta invenţie. Compuşi suplimentari din sfera de întindere a acestei invenţii pot fi preparaţi utilizând metodele ilustrate în aceste Exemple, fie singuri, fie în combinaţie cu tehnici cunoscute în general în domeniu. Toate materiile prime din aceste Preparate şi Exemple sunt, fie disponibile comercial, fie pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu sau aşa cum este descris aici.

Reacţiile au fost efectuate în aer sau, atunci când au fost utilizaţi reactivi sau intermediari sensibili la oxigen sau umiditate, în atmosferă inertă (azot sau argon). Atunci când este cazul, aparatele de reacţie au fost uscate în vid dinamic folosind un pistol termic şi solvenţi anhidri (au fost folosite produse Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin sau produse DriSolv™ de la EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). În unele cazuri, solvenţii comerciali au fost trecuţi prin coloane pline cu site moleculare de 4Å, până când au fost atinse următoarele standarde QC pentru apă: a) <100 ppm pentru diclormetan, toluen, *N*,*N*- dimetilformamidă şi tetrahidrofuran; b) <180 ppm pentru metanol, etanol, 1,4-dioxan şi diizopropilamină. Pentru reacţii foarte sensibile, solvenţii au fost trataţi suplimentar cu sodiu metalic, hidrură de calciu sau site moleculare şi au fost distilaţi chiar înainte de utilizare. Alţi solvenţi şi reactivi comerciali au fost utilizaţi fără purificare suplimentară. Pentru sinteze care fac referire la proceduri din alte Exemple sau Metode, condiţiile de reacţie (timpul de reacţie şi temperatura) pot să varieze. Produsele au fost în general uscate în vid înainte de a fi transportate la reacţii ulterioare sau de a fi supuse testării biologice.

Atunci când a fost indicat, reacţiile au fost încălzite prin iradiere cu microunde utilizând microunde Biotage Initiator sau Personal Chemistry Emrys Optimizer. Progresul reacţiei a fost monitorizat folosind analize de cromatografie în strat subţire (TLC), cromatografie de lichid - spectrometrie de masă (LCMS), cromatografie de lichid de înaltă performanţă (HPLC) şi/sau cromatografie de gaz - spectrometrie de masă (GCMS). TLC a fost efectuată pe plăci de silicagel pre-acoperite cu un indicator de fluorescenţă (lungime de undă de excitare de 254 nm) şi a fost vizualizată sub lumină UV şi/sau cu colorare de iod, permanganat de potasiu, clorură de cobalt (II), acid fosfomolibdic, şi/sau molibdat ceric de amoniu. Datele LCMS au fost achiziţionate pe un instrument Agilent din seria 1100 cu un automat de probe Leap Technologies, coloane Gemini C18, gradienţi acetonitril/apă, şi modificatori, fie acid trifluoracetic, acid formic, fie hidroxid de amoniu. Eluantul coloanei a fost analizat utilizând un spectrometru de masă Waters ZQ prin scanare, atât în moduri de ioni pozitivi, cât şi negativi de la 100 până la 1200 Da. Au fost folosite, de asemenea, alte instrumente similare. Datele HPLC au fost în general obţinute pe un instrument din seria Agilent 1100, utilizând coloanele indicate, gradienţi acetonitril/apă, şi modificatori, fie acid trifluoracetic, fie hidroxid de amoniu. Datele GCMS au fost obţinute folosind un cuptor Hewlett Packard 6890 cu un injector HP 6890, coloană HP-1 (12 m × 0,2 mm × 0,33 μm) şi gaz purtător de heliu. Proba a fost analizată pe un detector selectiv de masă HP 5973 prin scanare de la 50 până la 550 Da folosind ionizare electronică. Purificările au fost efectuate prin cromatografie de lichid de performanţă medie (MPLC) folosind instrumente Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 sau Biotage Isolera One şi cartuşe de silice umplute în prealabil Isco RediSep sau Biotage Snap. Purificările chirale au fost efectuate prin cromatografie chirală de fluid supercritic (SFC), în general, folosind instrumente Berger sau Thar; coloane, cum ar fi coloane ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD sau -OJ; şi amestecuri de CO_2 cu metanol, etanol, 2-propanol sau acetonitril, singure sau modificate folosind acid trifluoracetic sau propan-2-amină. Detectarea cu UV a fost folosită pentru a declanşa colectarea fracţiunilor. Pentru sinteze care fac referire la proceduri din alte Exemple sau Metode, purificările pot varia: în general, solvenţii şi rapoartele de solvenţi utilizaţi pentru eluanţi/gradienţi au fost aleşi pentru a furniza R_fs sau timpii de retenţie adecvaţi.

Datele de spectrometrie de masă sunt raportate din analizele LCMS. Spectrometria de masă (MS) a fost efectuată prin ionizare chimică la presiune atmosferică (APCI), ionizare prin electropulverizare (ESI),

ionizare prin impact de electroni (EI) sau ionizare cu surse de dispersare de electroni (ES). Deplasările chimice din spectroscopie magnetică nucleară de proton (^{1}H RMN) sunt date în părți la fiecare milion înregistrate descrescător de la tetrametilsilan, și au fost înregistrate pe spectrometrele Varian, Bruker sau Jeol de 300, 400, 500 sau 600 MHz. Deplasările chimice sunt exprimate în părți la fiecare milion (ppm, δ) raportate la vârfurile reziduale de solvent deuterat (cloroform, 7,26 ppm; CD_2HOD, 3,31 ppm; acetonitril-d_2, 1,94 ppm; dimetil sulfoxid-d_5, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). Formele vârfurilor sunt descrise după cum urmează: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; chin, cvintet; m, multiplet; brs, singlet lat; app, vizibil. Datele analitice SFC au fost în general achiziționate pe un instrument analitic Berger, așa cum este descris mai sus. Datele de rotație optică au fost obținute pe un polarimetru PerkinElmer model 343 folosind o celulă de 1 dm. Microanalizele au fost efectuate cu Quantitative Technologies Inc. și au fost în cadrul a 0,4% din valorile calculate.

Cu excepția cazului în care se menționează altfel, reacțiile chimice au fost efectuate la temperatura camerei (aproximativ 23 de grade Celsius).

Cu excepția cazului în care se menționează altfel, toți reactanții au fost obținuți comercial și au fost utilizați fără purificare suplimentară, sau au fost preparați folosind metode cunoscute în literatură.

Termenii „concentrat", „evaporat" și „concentrat *în vid*" se referă la îndepărtarea solventului la presiune redusă pe un evaporator rotativ cu o temperatură a băii mai mică decât 60 °C. Abrevierea „min" și „h" înseamnă „minute" și, respectiv, „ore". Termenul "TLC" se referă la cromatografie în strat subțire, "temperatura camerei sau temperatura ambiantă" înseamnă o temperatură între 18 și 25 °C, "GCMS" se referă la cromatografie de gaz - spectrometrie de masă, "LCMS" se referă la cromatografie de lichid - spectrometrie de masă , "UPLC" se referă la cromatografie de lichid de foarte înaltă performanță și "HPLC" se referă la cromatografie de lichid de înaltă performanță, "SFC" se referă la cromatografie de fluid supercritic.

Hidrogenarea poate fi efectuată într-un agitator Parr sub hidrogen gazos presurizat sau în aparatul de hidrogenare cu flux Thales-nano H-Cube plin cu hidrogen, și la un debit între 1-2 ml/min la temperatură specificată.

Timpii de retenție HPLC, UPLC, LCMS, GCMS și SFC au fost măsurați folosind metodele menționate în proceduri.

În unele exemple, separările chirale au fost efectuate pentru a separa enantiomerii sau diastereomerii anumitor compuși din invenție (în unele exemple, enantiomerii separați sunt denumiți ENT-1 și ENT-2, conform ordinii lor de eluare; în mod similar, diastereomerii separați sunt denumiți DIAST-1 și DIAST-2, în funcție de ordinea lor de eluare). În unele exemple, rotația optică a unui enantiomer a fost măsurată folosind un polarimetru. Conform datelor sale de rotație observate (sau a datelor sale de rotație specifice), un enantiomer cu o rotație în sensul acelor de ceasornic a fost denumit enantiomer (+) și un enantiomer cu o rotație în sens invers acelor de ceasornic a fost denumit enantiomer (-). Compușii racemici sunt indicați, fie prin absența stereochimiei desenate sau descrise, fie prin prezența (+/-) alăturat structurii; în acest ultim caz, stereochimia indicată reprezintă doar unul dintre cei doi enantiomeri care alcătuiesc amestecul racemic.

Compușii și intermediarii descriși mai jos au fost denumiți folosind convenția de denumire furnizată cu ACD/ChemSketch 2017.2.1, versiunea fișierului C40H41, Build 99535 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Convenția de denumire furnizată cu ACD/ChemSketch 2017.2.1 este bine-cunoscută de către persoanele de specialitate în domeniu și se crede că convenția de denumire furnizată cu ACD/ChemSketch 2017.2.1 este în general compatibilă cu recomandări IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) privind Nomenclatura din chimia organică și regulile indicelui CAS.

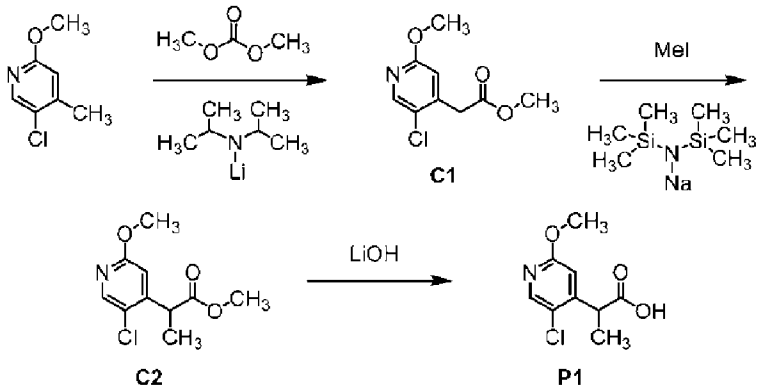
Spectrele ^{1}H RMN ale multora dintre compușii de aici indică un amestec de rotameri, datorită prezenței funcționalității amidă și/sau carbamat, și au fost tabulate pentru a reflecta prezența a mai mult decât un rotamer.

PREPARATE

Preparatele ***P1 - P33*** descriu preparate de unele materii prime sau intermediari utilizați pentru prepararea anumitor compuși din invenție. ***Preparatul P1***

Acid 2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P1)

50



Etapa 1. Sinteza (5-clor-2-metoxipiridin-4-il)acetatului de metil (C1).

O soluție de diizopropilamidă de litiu în tetrahidrofuran (2 M; 1,9 L, 3,8 moli) a fost adăugată prin picurare la o soluție la -30 °C de 5-clor-2-metoxi-4-metilpiridină (197 g, 1,25 moli) în tetrahidrofuran (1,4 L). După ce amestecul de reacție a fost agitat la -30°C timp de 1 oră, a fost adăugat prin picurare carbonat de dimetil (338 g, 3,75 moli); la sfârșitul adăugării, amestecul de reacție a fost încălzit la 25°C și a fost agitat timp de 1 oră. Apoi a fost turnat în acid clorhidric (0,5 M, 7 L, 3,5 moli) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 1,5 L); straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid*. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C1** sub forma unui ulei galben. Randament: 203 g, 0,941 moli, 75%. LCMS *m/z* 216,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza 2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C2).

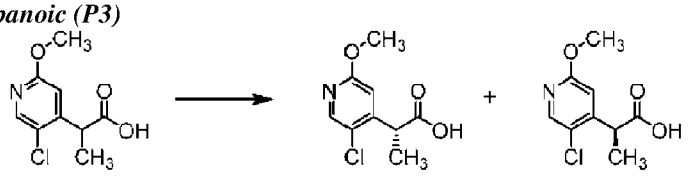
La o soluție la -78 °C de **C1** (175 g, 0,812 moli) în tetrahidrofuran (1,2 L) a fost adăugată prin picurare o soluție de bis(trimetilsilil)amidă de sodiu în tetrahidrofuran (2 M; 455 mL, 0,910 moli). Amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră, după care a fost adăugată prin picurare o soluție de iodmetan (172,6 g, 1,216 moli) în tetrahidrofuran (100 mL) la -78 °C, și agitarea a fost continuată la această temperatură timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (500 ml) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 ml); straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid* pentru a furniza **C2** sub forma unui ulei brun. Prin analize RMN și LCMS, acest material a fost contaminat cu o parte din produsul secundar dimetilat 2-(5-clor-2metoxipiridin-4-il)-2-metilpropanoat de metil. Randament: 136 g, ≤0,592 moli, ≤73%. LCMS *mlz* 230,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), numai vârf de produs: δ 8,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3. Sinteza acidului 2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P1).

La o soluție la 25 °C de **C2** (168 g, 0,732 moli) în tetrahidrofuran (1 L) a fost adăugată prin picurare o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (61,4 g, 0,146 moli) în apă (300 mL) la 25°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore, după care a fost concentrat *în vid*. Reziduul apos a fost turnat în apă (500 ml) și a fost spălat cu *terțbutil* metil eter (2 × 500 mL). Stratul apos a fost apoi ajustat la pH 4 prin adăugare de acid clorhidric 3 M și a fost extras cu acetat de etil (2 x 500 mL); straturile combinate de acetat de etil au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza **P1** sub forma unui solid alb. Randament: 122 g, 0,566 moli, 77%. LCMS *m/z* 216,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatele P2 și P3

Acid (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P2) și acid (2S)-2-(5-clor-2metoxipiridin-4-il)propanoic (P3)



Separarea lui **P1** (5,00 g, 23,2 mmoli) în enantiomerii săi componenți a fost efectuată prin cromatografie de fluid supercritic (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 95:5 dioxid de carbon / metanol; Debit: 80 mL/minut ; Contrapresiune: 120 bari). Primul

enantiomer care a eluat, un ulei care s-a solidificat la repaus, a fost denumit **P2,** și enantiomerul care a eluat al doilea, **P3.**

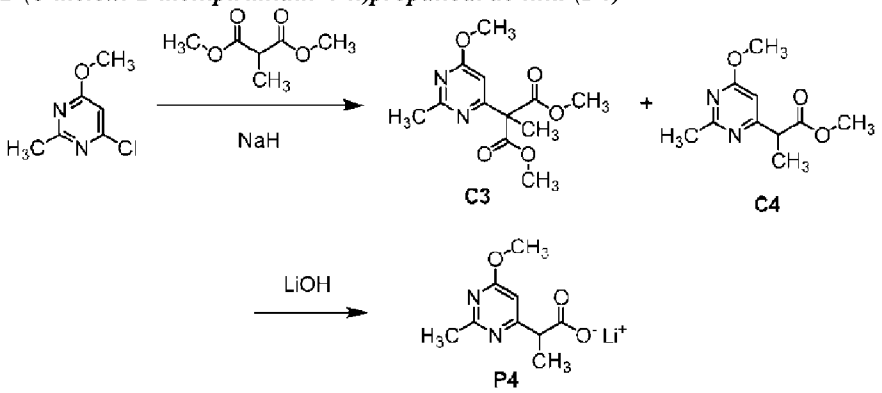
Stereochimia absolută indicată a fost atribuită prin determinarea cu raze X a structurii cristaline a lui **15,** care a fost sintetizat folosind acest lot de **P2** (vezi mai jos, *Exemplul 15, Etapa alternativă 3).*

P2 - Randament: 2,4 g, 11,1 mmoli, 48%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,13 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Timp de retenție: 3,98 minute (Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% pentru 60% B peste 8 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bar).

P3 - Randament: 2,4 g, 11,1 mmoli, 48%. Timp de retenție: 4,22 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **P2**).

Preparatul P4

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoat de litiu (P4)



Etapa 1. Sinteza (6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)(metil)propandioatului de dimetil (C3) și a 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoatului de metil (C4).

Hidrură de sodiu (60% în ulei mineral; 1,14 g, 28,5 mmoli) a fost adăugată la o soluție de metilpropandioat de dimetil (5,53 g, 37,8 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (25 ml). După 30 de minute, a fost adăugată 4-clor-6-metoxi-2-metilpirimidină (3,00 g, 18,9 mmoli), după care amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. Apoi a fost diluat cu apă (150 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml); straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate, au fost concentrate în vid, și purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține produsul (2,60 g) sub forma unui ulei galben. Pe baza analizei RMN și LCMS, acesta a fost considerat a fi un amestec impur de **C3** și **C4,** care a fost preluat direct în etapa următoare. LCMS *m/z* 211,1 și 269,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), vârfuri caracteristice: δ 6,68 (s), 6,60 (s),

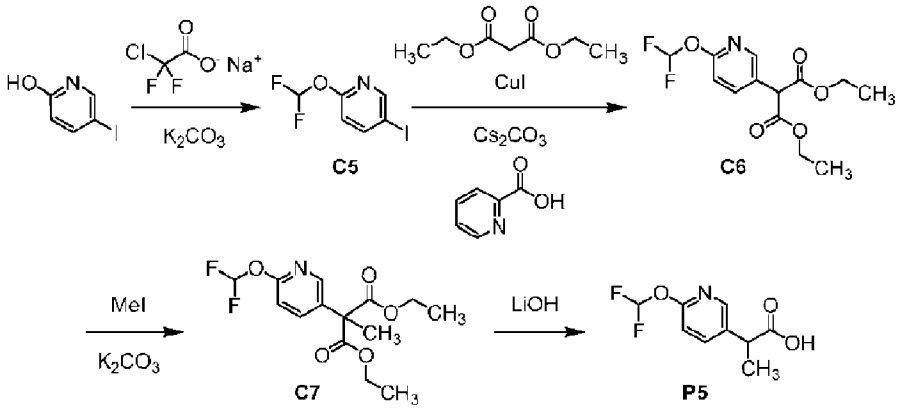
3,96 (s), 3,94 (s), 3,81 (q, *J* = 7,2 Hz), 3,75 (s), 3,68 (s), 2,54 (s), 2,52 (s), 1,79 (s), 1,47 (d, *J* = 7,3 Hz).

Etapa 2. Sinteza 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoatului de litiu (P4).

O solutie de **C3** și **C4** (din etapa anterioară; 2,60 g, ≤18,9 mmoli) și hidroxid de litiu monohidrat (1,22 g, 29,1 mmoli) într-un amestec de tetrahidrofuran (45 mL) și apă (15 mL) au fost agitate la 45 °C timp de 3 ore. După ce amestecul de reacție a fost concentrat *în vid,* reziduul a fost supus liofilizării, furnizând **P4** sub forma unui solid alb. Randament: 2,3 g, 11 mmoli, 58% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 197,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatul P5

Acid 2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]propanoic (P5)



Etapa 1. Sinteza 2-(ditluorometoxi)-5-iodopiridinei (C5).

Clor(difluor)acetat de sodiu (4,62 g, 30,3 mmoli) și carbonat de potasiu (5,58 g, 40,4 mmoli) au fost adăugate la o soluție la 25 °C de 5-iodopiridin-2-ol (4,46 g, 20,2 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50 °C timp de 16 ore. Apoi a fost diluat cu apă (500 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 100 ml), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 8% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C5** sub forma unui ulei. Randament: 2,10 g, 7,75 mmoli, 38%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,39 (br d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J_{HF} = 72,6 Hz, 1H), 6,74 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Etapa 2. Sinteza [6-(difluormetoxi)piridin-3-il]propandioatului de dietil (C6).

Un amestec de **C6** (1,9 g, 7,0 mmoli), propandioat de dietil (1,68 g, 10,5 mmoli), iodură de cupru (I) (133 mg, 0,698 mmoli), acid piridin-2-carboxilic (172 mg, 1,40 mmoli) și carbonat de cesiu (7,42 g, 22,8 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL) a fost agitat la 80 °C timp de 16 ore, după care amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (100 mL) și a fost spălat cu soluție apoasă de clorură de amoniu (100 mL). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 ml), și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate în vid. Purificarea folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 15% acetat de etil în eter de petrol) a condus la obținerea lui **C6** sub formă de ulei incolor (2,4 g).

Prin analiză ^{1}H RMN, acest material a conținut propandioat de dietil rezidual; o parte din această probă a fost preluată direct în etapa următoare. LCMS *m/z* 304,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d), numai vârfuri de produs: δ 8,14 (br s, 1H), 7,90 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 4H, presupus; ascuns parțial de propandioat de dietil rezidual), 1,31 - 1,24 (m, 6H, presupus; ascuns parțial de propandioat de dietil rezidual).

Etapa 3. Sinteza [6-(difluormetoxi)piridin-3-il](metil)propandioatului de dietil (C7).

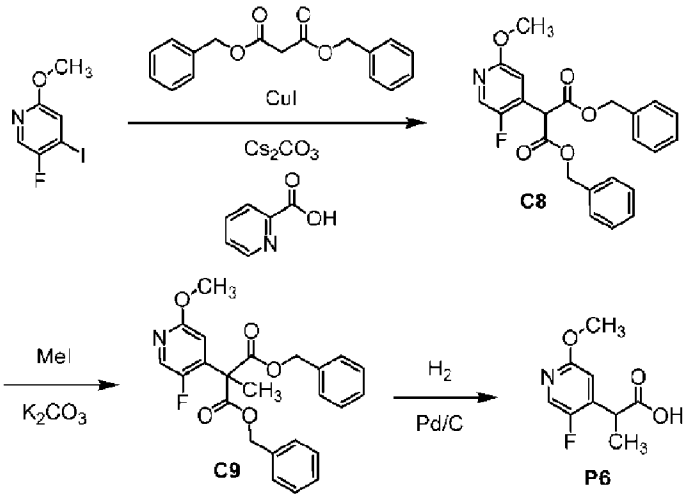
La o soluție de **C6** (din etapa anterioară; 750 mg, ≤2,2 mmoli) în *N,N*dimetilformamidă (15 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (1,03 g, 7,45 mmoli). A fost adăugat prin picurare iodmetan (527 mg, 3,71 mmoli), iar amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 4 ore. Apoi a fost combinat cu o reacție similară efectuată folosind **C6** (250 mg, ≤0,73 mmoli), a fost turnat în apă (200 mL) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate *în vid;* cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 15% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C7** sub forma unui ulei. Randament combinat: 738 mg, 2,33 mmoli, 80% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 318,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,20 (brs, 1H), 7,81 (brd, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 4. Sinteza acidului 2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]propanoic (P5).

La o soluție la 25 °C de **C7** (738 mg, 2,33 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de litiu (279 mg, 11,6 mmoli) în apă (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore, după care a fost diluat cu apă (100 ml) și a fost spălat cu diclormetan (3 x 50 ml). Aceste straturi organice au fost aruncate. După ce stratul apos a fost ajustat la pH 5 prin adăugare de acid clorhidric 5 M, acesta a fost extras cu diclormetan (3 x 50 mL); straturile organice combinate au fost concentrate *în vid* pentru a se obține **P5** sub forma unui solid. Randament: 337 mg, 1,55 mmoli, 67%. LCMS *m/z* 218,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J_{HF} = 73,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatul P6

Acid 2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P6)



Etapa 1. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propandioatului de dibenzil (C8).

Această reacție a fost efectuată în trei loturi paralele. La o soluție la 25 °C de propandioat de dibenzil (607 g, 2,13 moli) în tetrahidrofuran (1,5 L) a fost adăugat acid piridin-2-carboxilic (35,0 g, 284 mmoli), urmat de iodură de cupru (I) (27,1 g, 142 mmoli) și apoi carbonat de cesiu proaspăt măcinat (1,39 kg, 4,27 moli). După ce amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C, acesta a fost tratat prin picurare cu o soluție de 5-fluor-4-iod-2-metoxipiridină (360 g, 1,42 moli) în tetrahidrofuran (800 mL), după care agitarea a fost continuată timp de 16 ore la 70 °C. Cele trei amestecuri de reacție au fost combinate în acest moment, au fost răcite la 25 °C și au fost filtrate prin pământ de diatomee. Filtrul a fost clătit cu acetat de etil (3 x 500 mL), iar filtratele combinate au fost concentrate *în vid,* menținând în același timp temperatura internă sub 40 °C. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (2 L), a fost spălat succesiv cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (500 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (500 ml), a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă la 40°C. C. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 1% până la 8% acetat de etil în eter de petrol) a dat C8 (1,87 kg) sub forma unui ulei galben. Prin analiză ^{1}H RMN, acest material a fost contaminat cu propandioat de dibenzil; o parte din acesta a fost folosită în etapa următoare. LCMS *m/z* 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d), numai vârfuri de produs: δ 8,01 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 10H, presupus; ascuns parțial de propandioat de dietil rezidual), 6,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (Cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 11,9 Hz, 4H), 5,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de dibenzil (C9).

Această reacție a fost efectuată în două loturi paralele. O soluție de **C8** (din etapa anterioară; 575 g, ≤ 1,31 moli) în acetonitril (1,5 L) a fost agitată într-o baie de apă cu gheață timp de 20 de minute, după care a fost adăugat carbonat de potasiu (582 g, 4,21 moli). Agitarea a fost continuată timp de încă 10 minute. Apoi a fost adăugat iodmetan (302 g, 2,13 moli) la amestecul de reacție la 0 °C și reacția a fost lăsată să continue până când analiza LCMS a indicat transformarea în **C9.** După ce cele două amestecuri de reacție au fost combinate, acestea au fost filtrate prin pământ de diatomee și turta de filtrare a fost spălată cu acetonitril (2 x 1 L). Filtratele combinate au fost concentrate la 40 °C și reziduul a fost împărțit între acetat de etil (2 L) și apă (500 mL). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 1 L), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 L), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă la 40 °C. Produsul brut rezultat a fost dizolvat în eter de petrol (1,5 L) și a fost agitat la 0°C timp de 2 ore; un solid a fost colectat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat *în vid,* iar reziduul a fost preluat în eter de petrol (500 ml), apoi a fost răcit la 0°C pentru a furniza solid suplimentar, care a fost izolat prin filtrare. Cele două solide au fost combinate, suspendate în eter de petrol (800 ml) și au fost agitate la 20°C timp de 16 ore. Colectarea ulterioară prin filtrare a dat **C9** sub forma unui solid galben. Randament: 670 g, 1,58 moli, 60% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 423,8 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 10H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

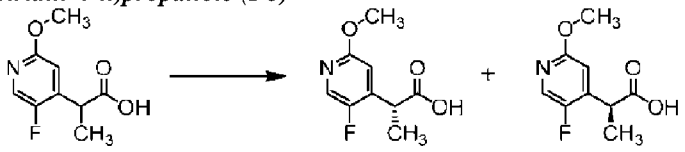
Etapa 3. Sinteza acidului 2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P6).

Această reacție a fost efectuată în patru loturi paralele. La o soluție la 25 °C de **C9** (200 g, 472 mmoli) în acetat de etil (1 L) a fost adăugat paladiu 10% pe cărbune (umed; 40 g). Amestecul a fost degazat în vid și apoi a fost purjat cu azot; acest ciclu de evacuare-purjare a fost efectuat în total de trei ori. Amestecul a fost din nou degazat în vid și apoi a fost purjat cu hidrogen; acest ciclu de evacuare-purjare a fost efectuat și el în total de trei ori. Amestecul a fost hidrogenat (30 psi) la 50°C timp de 16 ore. Cele patru amestecuri de reacție au fost combinate și au fost filtrate printrun strat de pământ de diatomee, iar filtratul

a fost concentrat *în vid* la 45 °C. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 10% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat P6 sub forma unui solid alb. Randament combinat: 270 g, 1,36 mmoli, 72%. LCMS *m/z* 199,7 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Preparatele P7 și P8

Acid (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P7) și acid (2S)-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propanoic (P8)



P6 **P7** **P8**

Separarea lui **P6** (700 g, 3,51 moli) în enantiomerii săi componenți a fost efectuată prin cromatografie de fluid supercritic (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 50 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / 2-propanol; Debit: 250 mL/minut; Contrapresiune: 120 bari). Primul enantiomer care a eluat a fost denumit **P7,** și enantiomerul care a eluat al doilea, **P8;** ambii au fost izolați sub formă de solide.

P7 - Randament: 260 g, 1,30 moli, 37%. Timp de retenție: 3,17 minute (Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: 2-propanol; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari).

P8 - Randament: 400 g, 2,01 moli, 57%. Timp de retenție: 3,36 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **P7**).

Stereochimiile absolute indicate pentru **P7** și **P8** au fost atribuite pe baza comparației cu proba de **P7** sintetizată în *Preparat alternativ (#1) de P7,* configurația acelui material a fost stabilită prin studiu cristalografic cu raze X al compusului derivat **14** (vezi mai jos).

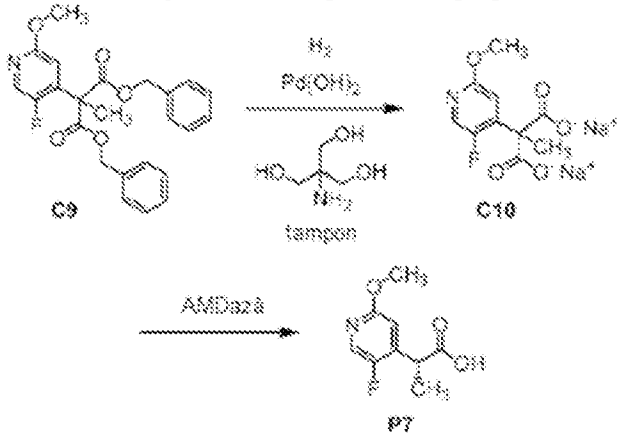
Timp de retenție pentru **P7** din *Preparatele P7 și P8*: 2,86 minute.

Timp de retenție pentru **P7** din *Preparat alternativ (#1) de P7*: 2,86 minute.

Timpi de retenție pentru un amestec racemic de **P7** și **P8:** 2,87 și 3,16 minute.

Aceste trei analize au fost efectuate folosind aceeași metodă analitică: [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol; Gradient: 5% B timp de 1 minut, apoi 5% până la 60% B peste 7 minute; Debit: 3 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. ***Preparat alternativ* (#1) *de P7***

Acid (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P7)



Etapa 1. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de disodiu (C10).

O soluție tampon 1,0 M, pH 8,0 a fost preparată în următorul mod: o soluție de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 moli) în apă (900 mL) a fost ajustată la pH 8,0 prin adăugare de acid clorhidric (37,5% în greutate, aproximativ 40 ml) și apoi a fost adusă la un volum de 1 L prin adăugare de apă.

Un reactor de hidrogenare a fost încărcat cu hidroxid de paladiu pe cărbune (10%; 5,00 g). La aceasta a fost adăugată o soluție de **C9** (50,0 g, 118 mmoli) în toluen (50 mL, 1 volum); a fost folosit toluen (50 mL) suplimentar pentru a clăti balonul, iar acesta a fost adăugat de asemenea la amestecul de reacție. Au fost adăugate un amestec de soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2,0 M, 118 mL, 236 mmoli), soluția tampon cu pH 8,0 descrisă mai sus (1,0 M; 250 mL, 250 mmoli) și apă (132 mL), iar amestecul rezultat a

fost purjat cu azot (3,5 bari) urmat de hidrogen (3,5 bari); acest proces de purjare a fost efectuat în total de trei ori. După ce amestecul a fost adus la 20°C, agitând la 100 rpm, a fost presurizat cu hidrogen la 3,45 bari, după care viteza de agitare a fost crescută la 750 rpm. După ce hidrogenarea a avut loc timp de 4 ore la 20 °C, viteza de agitare a fost scăzută la 250 rpm și reacția a fost purjată de trei ori cu azot (3,5 bari). Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, iar reactorul a fost clătit cu apă (100 ml), care a fost apoi folosită pentru a spăla turta de filtrare. Faza apoasă a filtratelor combinate (590 mL, pH 8,2), conținând **C10,** a fost trecută direct la etapa următoare. LCMS *m/z* 244,2 $[M+H]^+$.

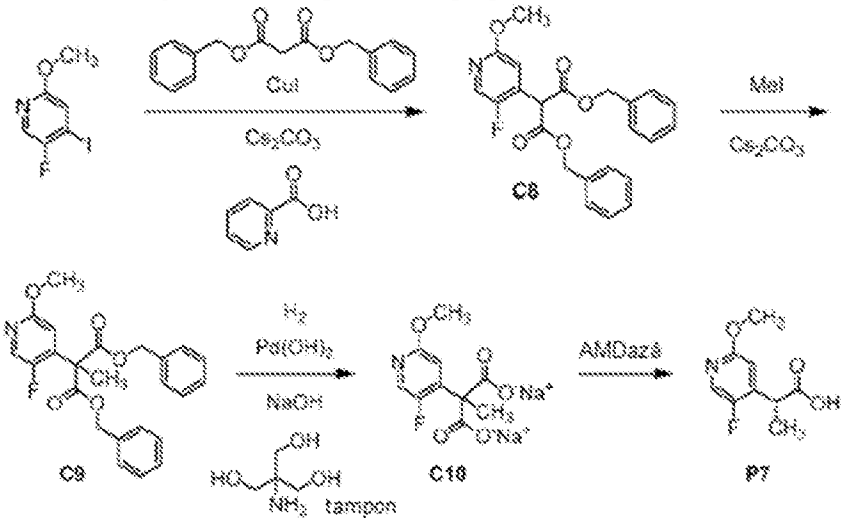
Etapa 2. Sinteza acidului (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P7).

Un vas cu manta de 2 L (stabilit la o temperatură a mantalei de 20 °C) cu agitator la partea superioară a fost încărcat cu **C10** (soluție apoasă din etapa anterioară; ≤118 mmoli), iar viteza de agitare a fost stabilită la 200 rpm. O soluție de pulbere de extract liofilizat fără celule de AMDază *Bordetella bronchiseptica* (1,75 g) [Această aril malonat decarboxilază (AMDază) de la *Bordetella bronchiseptica* este o enzimă de tip sălbatic descrisă în literatură cu numărul de acces Q05115, care a fost exprimată recombinant în *E. coli* și a fost încărcată sub forma unei pulberi de extract liofilizat fără celule. Referințe la literatură: S. K. Gaßmeyer și colab., ChemCatChem, 2016, 8, 916 - 921; K. Okrasa și colab., Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 7691 7694] în apă (17,5 mL) a fost apoi încărcată în reactor, împreună cu o clătire cu apă a vasului cu enzimă (5 mL). După 15 ore, viteza de agitare a fost redusă la 100 rpm, iar pH-ul amestecului de reacție a fost ajustat la pH 6,0 prin adaosuri succesive de acid clorhidric (4,0 M, porții de 5 mL, 38 mL). În acest moment, amestecul a fost agitat timp de 1,5 ore pentru a permite eliminarea gazelor, după care a fost acidifiat la un pH ≤2,0 prin adăugare de acid clorhidric suplimentar (4,0 M, total de 85 mL). A fost adăugat *terț*-butil metil eter (300 ml) și agitarea a fost continuată la 200 rpm timp de 15 minute. Amestecul a fost apoi filtrat prin pământ de diatomee (25 g), folosind o pâlnie Büchner și hârtie de filtru; reactorul a fost clătit cu *terț-butil* metil eter (100 mL), care a fost apoi folosit pentru spălarea turtei de filtrare. Stratul apos al filtratelor combinate a fost extras în același mod cu terț-butil metil eter (300 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu (50 g) și au fost filtrate; turta de filtrare a fost spălată cu *terț-butil* metil eter (25 mL). Filtratele combinate au fost concentrate *în vid* la 30 °C pentru a furniza un ulei, care s-a solidificat prin uscare în vid peste noapte pentru a se obține **P7** sub forma unui solid alb murdar. Randament: 18,88 g, 94,8 mmoli, 80% pe parcursul a 2 etape. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 11,4 - 10,3 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Combinație de **P7** din etapa anterioară (18,6 g, 93,4 mmoli) și **P7** (24,9 g, 125 mmoli) dintr-o reacție similară a lui **C10** cu AMDază a dat un solid ușor roz, cu un exces enantiomeric de 98,5%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Timp de retenție: 2,86 minute [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol; Gradient: 5% B timp de 1 minut, apoi 5% până la 60% B peste 7 minute; Debit: 3 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

Stereochimia absolută indicată a **P7** a fost atribuită pe baza transformării acestui lot de **P7** la Exemplul 14; stereochimia absolută a lui **14** a fost stabilită prin analiză cu raze X a unui monocristal (vezi mai jos). ***Preparat alternativ* (#2) *de P7***

Acid (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P7)



Etapa 1. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propandioatului de dibenzil (C8).

Un amestec de acid piridin-2-carboxilic (24,6 g, 0,200 moli), iodură de cupru (I) (19,1 g, 0,100 moli) şi carbonat de cesiu (977 g, 3,00 moli) în tetrahidrofuran (1,26 L; 5 volume), a fost încălzit la o temperatură internă de 60 °C până la 70 °C, după care a fost adăugată o soluţie de 5-fluor-4-iod-2-metoxipiridină (253 g, 1,00 moli) şi dibenzil propandioat (426 g, 1,50 moli) în tetrahidrofuran (250 ml, 1 volum). După ce amestecul de reacţie a fost încălzit la 60 °C până la 70 °C timp de aproximativ 3 până la 6 ore, a fost lăsat să se răcească la 15 °C până la 30 °C şi a fost filtrat prin pământ de diatomee (250 g). Turta de filtrare a fost spălată cu tetrahidrofuran (500 ml, 2 volume) şi filtratele combinate, care conţin **C8,** au fost utilizate direct în etapa următoare. Reprezentativ: ^{1}**H RMN (500 MHz, cloroform-d)** δ 8,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,40 - 7,24 (m, 10H, presupus; ascuns parţial de dibenzil propandioat rezidual), 6,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (cvartet AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,9 Hz, 4H), 4,99 (s, 1 H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de dibenzil (C9).

Iodmetan (284 g, 2,00 moli) a fost adăugat lent la un amestec de carbonat de cesiu (977 g, 3,00 moli) la 10 °C până la 20 °C şi o soluţie de **C8** (din etapa anterioară, soluţie în tetrahidrofuran; ≤1,00 moli). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 10 °C până la 20 °C timp de aproximativ 10 până la 12 ore, acesta a fost filtrat prin pământ de diatomee (250 g). Turta de filtrare a fost spălată cu tetrahidrofuran (500 ml, 1,2 volume), iar filtratele combinate au fost concentrate la 1 până la 2 volume. Amestecul rezultat a fost diluat cu acetat de propan-2-il (1,25 L, 3,1 volume), a fost spălat succesiv cu apă (750 ml, 1,8 volume), soluţie apoasă de clorură de amoniu (20%; 750 ml) şi soluţie apoasă de clorură de sodiu (20%; 750 ml) şi a fost concentrat *în vid.* Solventul rămas a fost schimbat cu heptan, iar precipitarea a fost lăsată să aibă loc din heptan (2 până la 3 volume) la 15 °C până la 25 °C. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare şi a fost triturat cu un amestec de heptan (450 mL) şi acetat de propan-2-il (50 mL) pentru a se obţine C9 sub forma unui solid. Au fost efectuate trei loturi de reacţii chimice în etapele 1 şi 2, iar loturile finale de **C9** au fost combinate. Randament: 675 g, 1,59 moli, aproximativ 53% în 2 etape. Reprezentativ: ^{1}**H RMN (500 MHz,** DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 10H), 6,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de disodiu (C10).

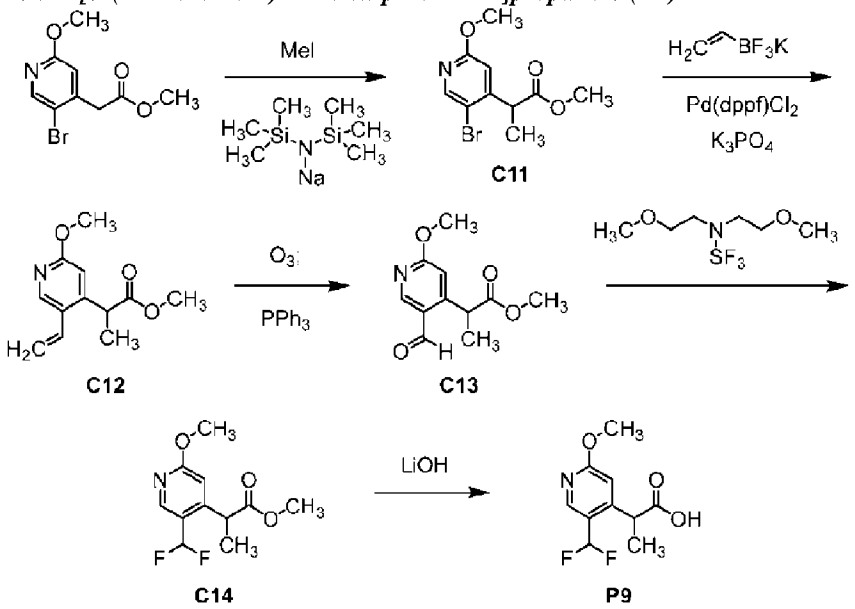
O soluţie tampon [pH 8,0; 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 moli) şi acid clorhidric concentrat (46 mL, 0,23 volume) în apă (1 L, 5 volume)] şi hidroxid de paladiu pe cărbune (10%, 20 g) au fost adăugate la un amestec la 15 °C până la 25 °C de **C9** (200 g, 0,472 moli) în toluen (400 ml, 2 volume). A fost adăugată o soluţie de hidroxid de sodiu (38,8 g, 0,970 moli) în apă (1 L, 5 volume), după care amestecul a fost agitat timp de aproximativ 10 până la 20 de minute. După ce reactorul a fost purjat cu azot, apoi purjat cu hidrogen, amestecul de reacţie a fost agitat la 15 °C până la 30 °C într-un balon cu hidrogen (aproximativ 10 L), până când analiza HPLC a indicat că a fost prezent ≤0,5% de **C9** (aproximativ 22 ore) (Timp de retenţie: 11,44 minute. Condiţii HPLC. Coloană: Agilent Technologies ZORBAX Eclipse Plus C18, 4,6 × 100 mm, 3,5 µm; Fază mobilă A: acid fosforic 0,1% în apă; Fază mobilă B: acetonitril Gradient: 5% B timp de 3 minute, apoi 5% până la 100% B peste 9 minute, apoi 100% B timp de 3 minute; Debit: 1,5 ml/minut). Amestecul de reacţie a fost filtrat şi turta de filtrare a fost spălată cu apă (2,6 volume); stratul apos al filtratului, conţinând **C10,** a fost preluat direct în etapa următoare.

Etapa 4. Sinteza acidului (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P7).

Un amestec de AMDază (7 g) în apă (70 ml, 0,35 volume) şi **C10** (din etapa anterioară, sub forma unei soluţii în apă, ≤0,472 moli) au fost agitate la 15 °C până la 30 °C până când analiza HPLC a indicat că a fost prezent ≤0,5% de **C10** (aproximativ 16 ore) [Timp de retenţie: 5,80 minute. Condiţii HPLC identice cu cele descrise în Etapa 3, *Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de disodiu* ***(C10)].*** Acid clorhidric (4,0 M) a fost apoi adăugat lent până când pH-ul amestecului de reacţie a ajuns la 6,0, după care agitarea a fost continuată timp de 1,5 ore. pH-ul a fost apoi ajustat la ≤2,0 (interval, 1,5 până la 2,0) prin adăugare de acid clorhidric suplimentar (4,0 M). După adăugarea de *terţ-butil* metil eter (1,2 L, 6 volume), amestecul a fost filtrat prin pământ de diatomee (100 g), iar faza apoasă a filtratului a fost extrasă cu *terţ-butil* metil eter (800 mL, 4 volume). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă de clorură de sodiu (15%; 600 ml, 3 volume) şi au fost concentrate la 2 până la 2,5 volume la o temperatură de ≤45 °C şi o presiune de ≤ -0,08 MPa. A fost adăugat *n*-heptan (600 mL, 3 volume) şi amestecul a fost concentrat la 3 până la 5 volume la o temperatură ≤45 °C şi o presiune ≤ -0,08 MPa; această diluare/concentrare a heptanului a fost efectuată în total de 3 ori. După ce amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C până la 10 °C timp de aproximativ 1 până la 2 ore, precipitatul a fost colectat prin filtrare, furnizând **P7** sub forma unui solid alb murdar cu un exces enantiomeric de 99,8%. Randament: 80,0 g, 0,402 moli, 85% pe parcursul a 2 etape. Reprezentativ: ^{1}H RMN (500 MHz, cloroform-d) δ 11,68 (v br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Preparatul P9

Acid 2-[5-(Ditluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoic (P9)



Etapa 1. Sinteza 2-(5-brom-2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C11).

O soluție de bis(trimetilsilil)amidă de sodiu în tetrahidrofuran (2 M; 1 mL, 2 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție la -78 °C de (5-brom-2-metoxipiridin4-il)acetat de metil (415 mg, 1,60 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră, a fost adăugată prin picurare o soluție de iodmetan (0,5 mL, 8 mmoli). La terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost încălzit la -30 °C și a fost lăsat să se agite la acea temperatură timp de 3 ore, după care a fost diluat cu soluție apoasă de clorură de amoniu și a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid* menținând temperatura sub 45 °C. Purificare prin cromatografie pe silicagel (Eluant: acetat de etil/eter de petrol 1:3) a furnizat **C11** sub forma unui ulei incolor. Randament: 376 mg, 1,37 mmoli, 86%. LCMS *m/z* 276,0 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Sinteza 2-(5-etenil-2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C12).

Un amestec **de C11** (376 mg, 1,37 mmoli), viniltrifluorborat de potasiu (460 mg, 3,43 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu (II) (201 mg, 0,275 mmoli) și fosfat de potasiu (872 mg, 4,11 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (20 ml) a fost agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat; filtratul a fost turnat în apă și a fost extras cu acetat de etil (2 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate, au fost concentrate în vid, și purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține **C12** sub forma unui ulei incolor. Randament: 188 mg, 0,850 mmoli, 62%. LCMS *m/z* 222. $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,21 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 17,3, 10,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,56 (br d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,32 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3. Sinteza 2-(5-formil-2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C13).

O soluție de **C12** (195 mg, 0,881 mmoli) în diclormetan (10 mL) a fost răcită la -78 °C și apoi a fost tratată cu un curent de oxigen îmbogățit cu ozon până când a persistat o culoare albastră. După 5 minute, un curent de azot uscat a fost barbotat prin amestecul de reacție până când culoarea albastră a dispărut, după care a fost adăugată trifenilfosfină (439 mg, 1,67 mmoli). Amestecul rezultat a fost încălzit la 25 °C și a fost agitat timp de 2 ore, moment în care a fost combinat cu o reacție similară efectuată folosind **C12** (63 mg, 0,28 mmoli) și a fost concentrat *în vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C13** sub forma unui ulei incolor. Randament combinat: 124 mg, 0,555 mmoli, 48%. LCMS *m/z* 224,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Sinteza 2-[5-(difluormetil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoatului de metil (C14).

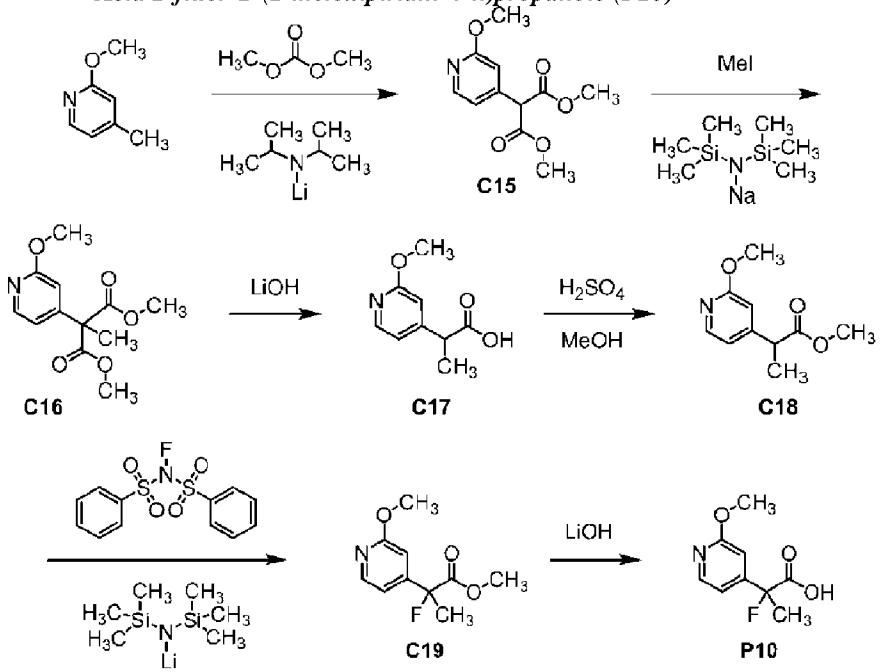
La o soluție de **C13** (124 mg, 0,555 mmoli) în diclormetan (5 mL) a fost adăugată [bis(2-metoxietil)amino]trifluorură de sulf (614 mg, 2,78 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 16 ore, acesta a fost turnat în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (50 ml) și a fost

extras cu diclormetan (50 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și a fost concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C14** sub forma unui ulei incolor. Randament: 110 mg, 0,449 mmoli, 81%. LCMS *m/z* 246,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,28 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (t, J_{HF} = 54,5 Hz, 1 H), 4,11 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 5. Sinteza acidului 2-[5-(difluormetil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoic (P9).

La o soluție de **C14** (145 mg, 0,591 mmoli) în metanol (10 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de litiu (43 mg, 1,8 mmoli) în apă (4 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la 20 °C timp de 4 ore, după care a fost concentrat *în vid* și a fost spălat cu terț-butil metil eter (2x5 ml). Stratul apos a fost ajustat la pH 5 prin adăugare de acid clorhidric 2 M și apoi a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Straturile combinate de acetat de etil au fost spălate cu apă (3 x 10 ml) și cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza **P9** sub forma unui ulei galben. Randament: 132 mg, 0,571 mmoli, 97%. LCMS *m/z* 232,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 6,96 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). ***Preparatul P10***

Acid 2-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P10)



Etapa 1. Sinteza (2-metoxipiridin-4-il)propandioatului de dimetil (C15).

La o soluție la -10°C de 2-metoxi-4-metilpiridină (5,00 g, 40,6 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL) a fost adăugată diizopropilamidă de litiu (soluție 2 M în tetrahidrofuran; 81,2 mL, 162 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 10°C timp de 1,5 ore, a fost adăugat carbonat de dimetil (14,6 g, 162 mmoli) și agitarea a fost continuată la -10°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 25°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore, după care a fost stins prin adăugare de soluție apoasă de clorură de amoniu. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 mL), și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate în vid. Purificare prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C15** sub forma unui ulei galben. Randament: 4,92 g, 20,6 mmoli, 51%. LCMS *m/z* 240,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

De asemenea, din purificarea cromatografică a fost obținut produsul monoacilării, (2-metoxipiridin-4-il)acetat de metil. Randament: 1,29 g, 7,12 mmoli, 18%. LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,11 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,66 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

Etapa 2. Sinteza (2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de dimetil (C16).

Bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (soluție 2 M în tetrahidrofuran; 14,0 mL, 28,0 mmoli) a fost adăugată la o soluție la -78 °C de **C16** (4,47 g, 18,7 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră, a fost adăugat iodmetan (1,40 mL, 22,5 mmoli). Amestecul

de reacţie a fost apoi încălzit la -40°C, a fost agitat timp de 2 ore, a fost încălzit la 25°C şi a fost agitat timp de încă 16 ore, după care a fost stins cu soluţie apoasă de clorură de amoniu. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 30 ml), şi straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol) a dat C16 sub forma unui ulei galben. Randament: 3,29 g, 13,0 mmoli, 70%. LCMS *m/z* 254,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,74 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 1,83 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza acidului 2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoic (C17).

O soluţie de **C16** (3,28 g, 13,0 mmoli) şi hidroxid de litiu (1,24 g, 51,8 mmoli) într-un amestec de tetrahidrofuran (20 mL) şi apă (10 mL) au fost agitate la 45 °C timp de 5 ore. Analiza LCMS a indicat transformarea în **C17:** LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$, iar amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid,* furnizând **C17** sub forma unui solid alb (2,40 g). Acest material a fost folosit direct în etapa următoare.

Etapa 4. Sinteza 2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C18).

Un amestec de **C17** (din etapa anterioară; 2,40 g, ≤13,0 mmoli) şi acid sulfuric (2,5 mL) în metanol (25 mL) a fost agitat la 60 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi concentrat *în vid,* a fost spălat cu soluţie apoasă de bicarbonat de sodiu şi a fost extras cu acetat de etil (2 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate la presiune redusă pentru a se obţine **C18** sub forma unui ulei incolor. Randament: 1,56 g, 7,99 mmoli, 61% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 196,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,10 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (q, *J*= 7,1 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5. Sinteza 2-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C19).

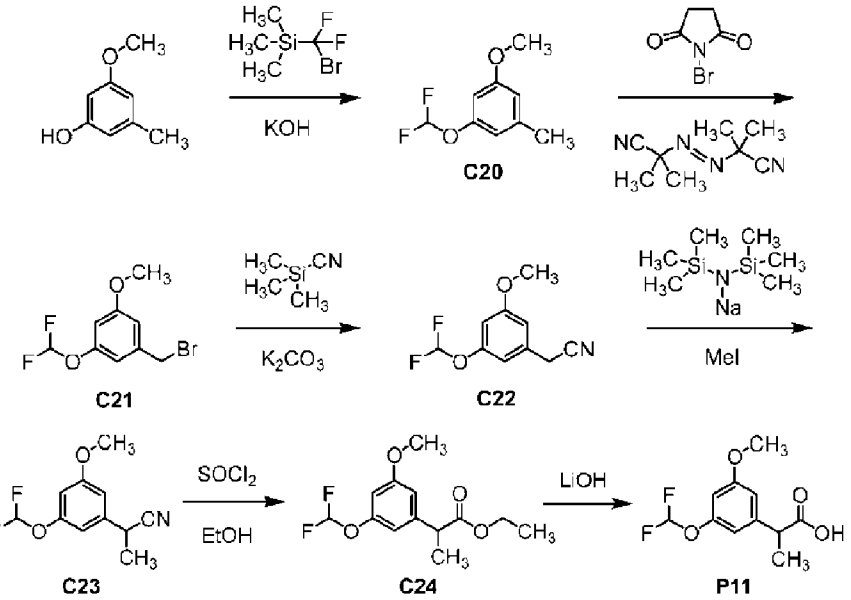
La o soluţie la -78 °C de **C18** (500 mg, 2,56 mmoli) în tetrahidrofuran (13 mL) a fost adăugat bis(trimetilsilil)amidă de litiu (soluţie 1 M în tetrahidrofuran 3,33 mL, 3,33 mmoli). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la -78°C timp de 30 de minute, a fost adăugată o soluţie de *N*-(benzensulfonil)-*N*-fluorbenzensulfonamidă (969 mg, 3,07 mmoli) în tetrahidrofuran (2 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 10 °C timp de 3 ore, după care a fost stins cu soluţie apoasă de clorură de amoniu şi a fost extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate *în vid;* cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol) a dat **C19** sub forma unui ulei galben. Randament: 400 mg, 1,88 mmoli, 73%. LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 700 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (br d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,89 (d, J_{HF} = 22,3 Hz, 3H).

Etapa 6. Sinteza acidului 2-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoic (P10).

O soluţie de **C19** (400 mg, 1,88 mmoli) şi hidroxid de litiu (89,9 mg, 3,75 mmoli) într-un amestec de tetrahidrofuran (10 mL) şi apă (2 mL) au fost agitate la 45 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi concentrat *în vid,* a fost diluat cu apă (12 ml) şi a fost ajustat la pH 6 prin adăugare de acid clorhidric 3 M. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 20 ml), şi straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate la presiune redusă pentru a furniza **P10** sub forma unui ulei galben. Randament: 300 mg, 1,51 mmoli, 80%. LCMS *m/z* 200,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 9,9 - 9,4 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,92 (d, J_{HF} = 22,2 Hz, 3H). ***Preparatul P11***

Acid 2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]propanoic (P11)

60



Etapa 1. Sinteza 1-(difluormetoxi)-3-metoxi-5-metilbenzenului (C20).

Soluție apoasă de hidroxid de potasiu (soluție 20%; 60,9 g, 217 mmoli) și [brom(difluor)metil](trimetil)silan (11,3 mL, 72,7 mmoli) au fost adăugate succesiv la o soluție la 0 °C de 3-metoxi-5-metilfenol (5,00 g, 36,2 mmoli) în diclormetan (50 ml). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 4,5 ore, acesta a fost diluat cu apă (50 ml) și a fost extras cu diclormetan (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate, au fost concentrate *în vid,* și au fost purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține **C20** sub forma unui ulei incolor. Randament: 6,27 g, 33,3 mmoli, 92%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,76 (t, J_{HF} = 74,4 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,49 - 6,46 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza 1-(brommetil)-3-(difluormetoxi)-5-metoxibenzenului (C21).

Un amestec de **C20** (3,00 g, 15,9 mmoli), 2,2'-azobisizobutironitril (262 mg, 1,60 mmoli) şi N-bromsuccinimidă (2,84 g, 15,9 mmoli) în tetraclormetan (90 ml) a fost agitat la 80°C timp de 8 ore. Concentrarea *în vid* a furnizat **C21** sub forma unui ulei galben. Randament: 4,0 g, 15 mmoli, 94%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), numai vârfuri de produs, vârfuri caracteristice: δ 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza [3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]acetonitrilului (C22).

La o soluție de **C21** (4,0 g, 15 mmoli) în acetonitril (150 mL) au fost adăugate succesiv carbonat de potasiu (3,11 g, 22,5 mmoli) și cianură de trimetilsilil (2,2 g, 22 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 80 °C timp de 16 ore, moment în care analiza LCMS a indicat prezența C22: LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă, a fost diluat cu apă (50 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate *în vid,* și au fost purificate folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține **C22** sub forma unui ulei galben. Randament: 1,20 g, 5,63 mmoli, 38%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,84 (t, J_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,81 (brs, 1H), 6,73 (br s, 1H), 6,68 - 6,66 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 4. Sinteza 2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]propanenitrilului (C23).

Transformarea C22 (3,00 g, 14,1 mmoli) în **C23** a fost efectuată folosind procedura descrisă pentru sinteza lui **C16** din **C15** în *Preparatul P10.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C23** sub forma unui ulei galben. Randament: 1,00 g, 4,40 mmoli, 31%. LCMS *m/z* 228,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,85 (t, J_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 6,69 - 6,66 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 5. Sinteza 2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]propanoatului de etil (C24).

Clorură de tionil (5,3 mL, 73 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție la 0 °C de **C23** (900 mg, 3,96 mmoli) în etanol (40 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 85 °C timp de 16 ore, după care a fost diluat cu apă (50 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 6% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C24** (700 mg, 2,55 mmoli, 64%) sub forma unui ulei galben. Randament: 700 mg, 2,55 mmoli,

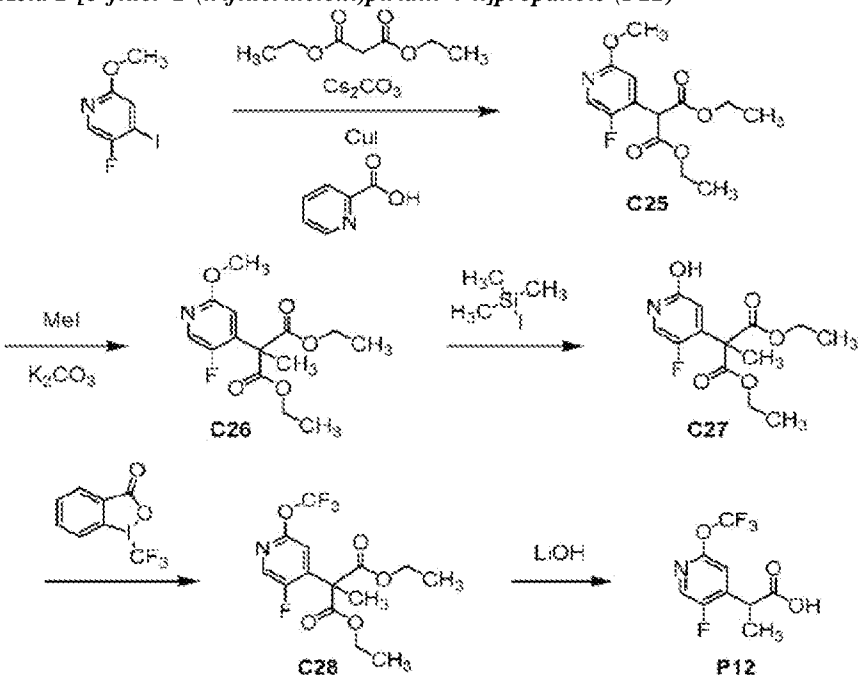
64%. LCMS *m/z* 275,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,80 (t, J_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6. Sinteza acidului 2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]propanoic (P11).

La o soluție de **C24** (700 mg, 2,55 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (535 mg, 12,8 mmoli) în apă (10 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 16 ore, acesta a fost concentrat *în vid,* a fost diluat cu apă (20 ml) și a fost spălat cu diclormetan (3 x 25 ml). Aceste straturi organice au fost aruncate. Stratul apos a fost ajustat la un pH de aproximativ 2 folosind acid clorhidric 2 M; a fost apoi extras cu diclormetan (3 × 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă, pentru a se obține **P11** sub forma unui ulei galben. Randament: 628 mg, 2,55 mmoli, cantitativ. LCMS *m/z* 247,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,79 (t, J_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 6,69 - 6,66 (m, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatul P12

Acid 2-[5-fluor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]propanoic (P12)



Etapa 1. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propandioatului de dietil (C25).

Reacția 5-fluor-4-iod-2-metoxipiridinei (3,45 g, 13,6 mmoli) cu propandioat de dietil (3,28 g, 20,5 mmoli) a fost efectuată utilizând metoda descrisă pentru sinteza lui **C6** din **C5** în *Preparatul P5*. Purificarea folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 15% acetat de etil în eter de petrol) a dat **C25** sub forma unui ulei incolor. Randament: 2,80 g, 9,82 mmoli, 72%. LCMS *m/z* 286,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,00 (brs, 1H), 6,84 (brd, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 2. Sinteza (5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de dietil (C26).

La o soluție de **C25** (2,80 g, 9,82 mmoli) în acetonitril (100 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (4,07 g, 29,4 mmoli), urmat de adăugare prin picurare de iodmetan (2,09 g, 14,7 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 2 zile, după care analiza LCMS a indicat transformarea în **C26:** LCMS *m/z* 300,1 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (1 L) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 ml); straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid* pentru a furniza **C26** sub forma unui ulei

galben. Randament: 2,25 g, 7,52 mmoli, 77%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 3. Sinteza (5-fluor-2-hidroxipiridin-4-il)(metil)propandioatului de dietil (C27).

Iodură de trimetilsilil (7,52 g, 37,6 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de **C26** (2,25 g, 7,52 mmoli) în acetonitril (100 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la 100 °C timp de 4 ore, moment în care analiza LCMS a indicat transformarea în **C27:** LCMS *m/z* 286,1 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (100 ml) și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă de ditionit de sodiu (200 ml), au fost filtrate, au fost concentrate în vid, și au fost purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 15% metanol în diclormetan), furnizând **C27** sub forma unui solid alb. Randament: 685 mg, 2,40 mmoli, 32%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,29 - 7,26 (m, 1 H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 6,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,35 - 4,19 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 4. Sinteza [5-fluor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il](metil)propandioatului de dietil (C28).

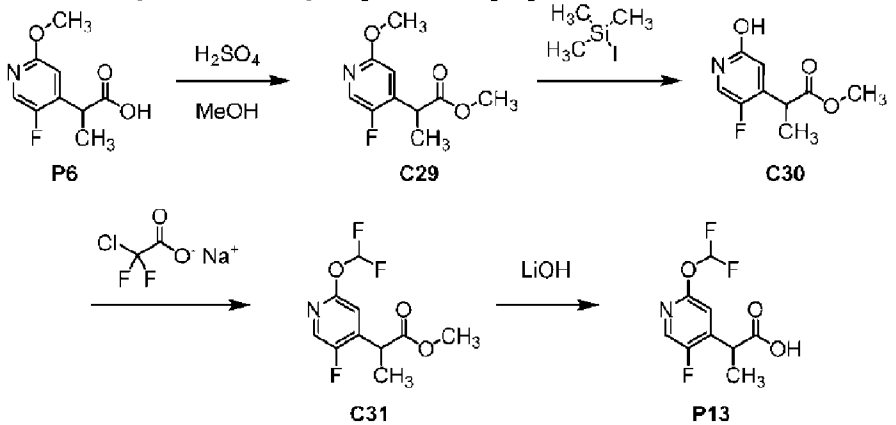
O soluție de 1-trifluormetil-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-onă (759 mg, 2,40 mmoli) și **C27** (685 mg, 2,40 mmoli) în nitrometan (20 mL) a fost agitată la 100 °C timp de 16 ore. După îndepărtarea solventului *în vid,* reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține **C28** sub forma unui ulei incolor. Randament: 283 mg, 0,801 mmoli, 33%.

LCMS *m/z* 354,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 5. Sinteza acidului 2-[5-fluor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]propanoic (P12).

La o soluție de **C28** (300 mg, 0,849 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de litiu (102 mg, 4,26 mmoli) în apă (3 mL) la 25°C. După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore, acesta a fost combinat cu o reacție similară efectuată folosind **C28** (50 mg, 0,14 mmoli), a fost diluat cu apă (100 mL) și a fost spălat cu diclormetan (3 x 50 mL). Aceste straturi organice au fost aruncate. Stratul apos a fost ajustat la pH 5 prin adăugare de acid clorhidric 5 M și a fost extras cu diclormetan (3 x 50 mL); straturile de diclormetan combinate au fost concentrate *în vid* pentru a furniza **P12** sub forma unui solid alb. Randament combinat: 230 mg, 0,909 mmoli, 92%. LCMS *m/z* 254,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). ***Preparatul P13***

Acid 2-[2-(difluormetoxi)-5-fluorpiridin-4-il]propanoic (P13)



Etapa 1. Sinteza 2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C29).

Acid sulfuric (0,2 ml) a fost adăugat la o soluție de o soluție de **P6** (1,80 g, 9,04 mmoli) în metanol (20 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 12 ore, după care a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost tratat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (30 ml) până când pH-ul a ajuns la 8 și apoi a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid* pentru a furniza **C29** sub forma unui ulei incolor. Randament: 1,85 g, 8,68 mmoli, 96%. LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,94 (br s, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2. Sinteza 2-(5-fluor-2-hidroxipiridin-4-il)propanoatului de metil (C30).

O soluție de **C29** (700 mg, 3,28 mmoli) și iodură de trimetilsilil (1,97 g, 9,85 mmoli) în acetonitril (10 ml) a fost agitată la 80°C timp de 4 ore. După ce amestecul de reacție a fost concentrat *în vid,* reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan), pentru a se obține **C30** sub forma unui ulei maro pal. Randament: 550 mg, 2,76 mmoli, 84%. LCMS *m/z*

200,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,58 (d, *J*= 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3. Sinteza 2-[2-(difluormetoxi)-5-fluorpiridin-4-il]propanoatului de metil (C31).

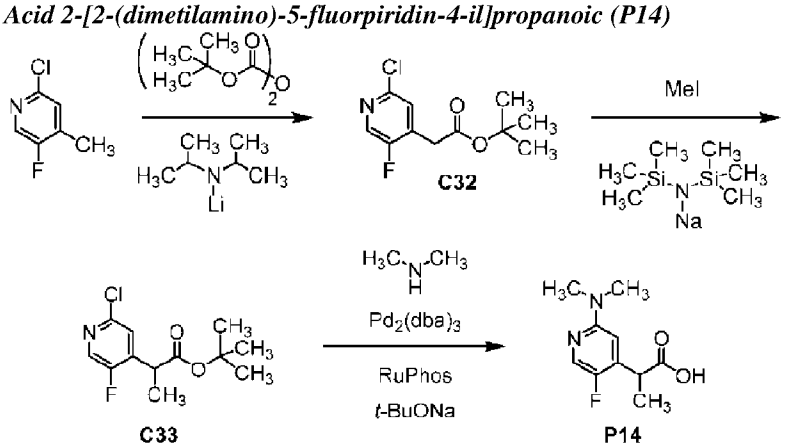
Un amestec de **C30** (580 mg, 2,91 mmoli) şi clor(difluor)acetat de sodiu (888 mg, 5,82 mmoli) în acetonitril (10,0 mL) a fost agitat la 100°C timp de 12 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi concentrat *în vid* şi a fost supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol), furnizând **C31** sub forma unui ulei incolor. Randament: 550 mg, 2,21 mmoli, 76%. LCMS *m/z* 250,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 4. Sinteza acidului 2-[2-(difluormetoxi)-5-fluorpiridin-4-il]propanoic (P13).

O soluţie de hidroxid de litiu monohidrat (455 mg, 10,8 mmoli) în apă (5 mL) a fost adăugată la o soluţie de **C31** (1,00 g, 4,01 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 25 °C timp de 10 ore, după care a fost concentrat la presiune redusă, iar reziduul apos a fost spălat cu diclormetan (3 x 10 mL). Stratul apos a fost apoi ajustat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidrat 1 M, iar amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Straturile combinate de acetat de etil au fost concentrate *în vid,* furnizând **P13** sub forma unui ulei incolor. Randament: 830 mg, 3,53 mmoli, 88%. LCMS *m/z* 236,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,99 (br s, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Preparatul P14

Acid 2-[2-(dimetilamino)-5-fluorpiridin-4-il]propanoic (P14)



Etapa 1. Sinteza (2-clor-5-fluorpiridin-4-il)acetatului de terţ-butil (C32).

Diizopropilamidă de litiu (soluţie 2 M în tetrahidrofuran; 50,5 mL, 101 mmoli) a fost adăugată la -78 °C la o soluţie de 2-clor-5-fluor-4-metilpiridină (4,90 g, 33,7 mmoli) în tetrahidrofuran (200 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la -50 °C timp de 1 oră, a fost răcit la -78 °C şi a fost adăugată o soluţie de dicarbonat de di-terţ-butil (8,51 mL, 37,0 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL). Amestecul de reacţie a fost apoi încălzit la -30°C, a fost agitat timp de 2 ore şi a fost diluat cu apă (100 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 mL); straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C32** sub forma unui ulei. Randament: 4,90 g, 19,9 mmoli, 59%. LCMS *m/z* 246,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,21 (br s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2. Sinteza 2-(2-clor-5-fluorpiridin-4-il)propanoatului de terţ-butil (C33).

Transformarea lui **C32** (4,60 g, 18,7 mmoli) în **C33** a fost realizată folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C16** din **C15** în *Preparatul P10.* Cromatografia pe silicagel (Gradient 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C33** sub forma unui ulei. Randament: 4,40 g, 16,9 mmoli, 90%. LCMS *m/z* 262,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,19 (br s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

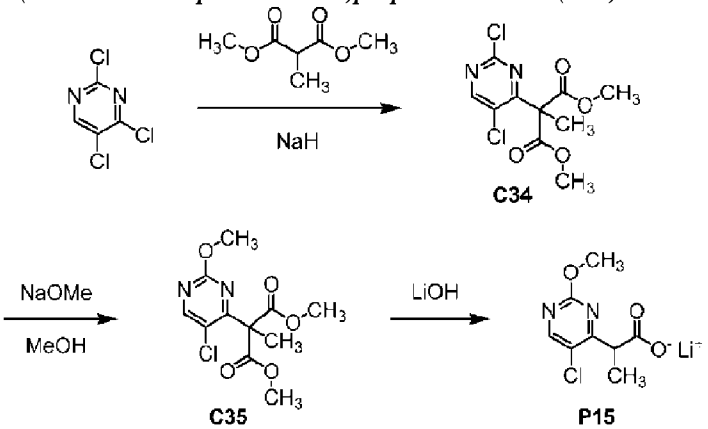
Etapa 3. Sinteza acidului 2-[2-(dimetilamino)-5-fluorpiridin-4-il)propanoic (P14).

Un amestec de **C33** (3,00 g, 11,6 mmoli), dimetilamină (soluţie 2 M în tetrahidrofuran; 8,66 mL, 17,3 mmoli), tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (1,06 g, 1,16 mmoli), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil) (RuPhos; 1,08 g, 2,31 mmoli) şi terţ-butoxid de sodiu (3,33 g, 34,7 mmoli) în toluen (100 mL) a fost agitat la 100 °C timp de 16 ore. După ce amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid,* a fost diluat cu apă şi a fost spălat cu diclormetan (3 x 30 ml). Stratul apos a fost apoi ajustat la pH 5 prin adăugare

de acid clorhidric 5 M şi a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Straturile combinate de acetat de etil au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a dat **P14** sub forma unui solid gri. Randament: 700 mg, 3,30 mmoli, 28%. LCMS *m/z* 213,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatul P15

2-(5-clor-2-metoxipirimidin-4-il)propanoat de litiu (P15)



Etapa 1. Sinteza (2,5-diclorpirimidin-4-il)(metil)propandioatului de dimetil (C34).

Hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral; 1,31 g, 33 mmoli) a fost adăugată încet la o soluţie la 0°C de metilpropandioat de dimetil (4,78 g, 32,7 mmoli) în tetrahidrofuran (40 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 30 minute, după care a fost adăugată prin picurare o soluţie de 2,4,5-triclorpirimidină (5,00 g, 27,3 mmoli) în tetrahidrofuran (10 ml) la 0°C. Agitarea a fost continuată la 0°C timp de 30 de minute, moment în care amestecul de reacţie a fost încălzit lent la 25°C şi a fost lăsat să se agite la acea temperatură timp de 30 de minute. După adăugarea de soluţie apoasă saturată de clorură de amoniu (100 mL), amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu apă şi cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, apoi combinate cu stratul organic dintr-o reacţie similară efectuată folosind 2,4,5triclorpirimidină (500 mg, 2,73 mmoli), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi au fost concentrate *în vid* menţinând temperatura sub 40 °C. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 10% până la 13% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C34** sub forma unui ulei incolor. Randament combinat: 6,82 g, 23,3 mmoli, 78%. LCMS *m/z* 293,0 (model de izotop diclor observat) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 1,90 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza (5-clor-2-metoxipirimidin-4-il)(metil)propandioatului de dimetil (C35).

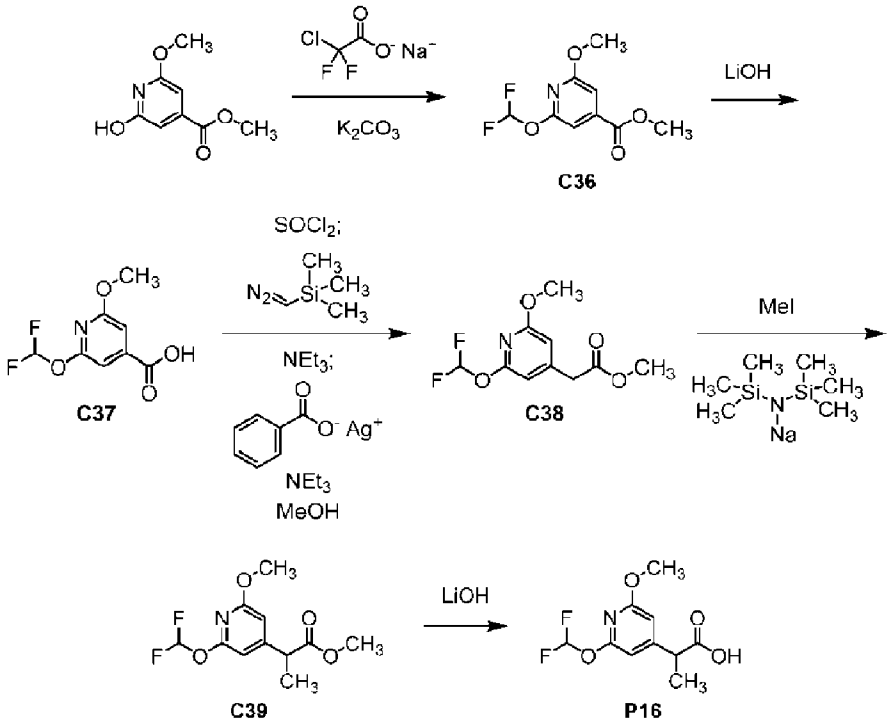
O soluţie de metoxid de sodiu în metanol (soluţie 30%; 4,66g, 26 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluţie de **C34** (6,32 g, 21,6 mmoli) în metanol (120 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 25°C timp de 2 ore, acesta a fost concentrat *în vid* menţinând temperatura sub 40 °C, a fost diluat cu apă (50 ml) şi a fost extras cu acetat de etil (2 × 100 ml). Straturile organice au fost combinate cu cele dintr-o reacţie similară efectuată folosind **C34** (500 mg, 1,71 mmoli), au fost spălate succesiv cu apă şi cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 11% până la 15% acetat de etil în eter de petrol) a dat **C35** sub forma unui ulei incolor. Randament combinat: 4,00 g, 13,9 mmoli, 60%. LCMS *m/z* 289,0 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza 2-(5-clor-2-metoxipirimidin-4-il)propanoatului de litiu (P15).

O soluţie de hidroxid de litiu monohidrat (1,65g, 39,3 mmoli) în apă (20 mL) a a fost adăugată prin picurare la o soluţie de **C35** (3,78 g, 13,1 mmoli) în tetrahidrofuran (60 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 35°C timp de 3 ore, după care a fost concentrat *în vid.* Amestecul apos rezultat a fost spălat cu diclormetan şi apoi a fost purificat prin cromatografie în fază inversă (Coloană: C18; Gradient: 0% până la 10% acetonitril în apă), furnizând **P15** sub forma unui solid alb. Randament: 1,87 g, 8,40 mmoli, 64%. LCMS *m/z* 217,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatul P16

Acid 2-[2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4-il]propanoic (P16)



Etapa 1. Sinteza 2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4-carboxilatului de metil (C36).

2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-carboxilat de metil (900 mg, 4,91 mmoli) a fost transformat în **C36** folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C5** din 5-iodopiridin-2ol în *Preparatul P5*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 8% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C36** sub forma unui ulei incolor. Randament: 720 mg, 3,09 mmoli, 63%. LCMS *m/z* 234,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,39 (t, J_{HF} = 73,0 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

***Etapa 2. Sinteza acidului 2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4-carboxilic* (C37).**

Folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **P11** din **C24** în *Preparatul P11,* **C36** (1,10 g, 4,72 mmoli) a fost hidrolizat, pentru a se obține **C37** sub forma unui solid alb. Randament: 980 mg, 4,47 mmoli, 95%. LCMS *m/z* 220,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,41 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza [2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4-il)acetatului de metil (C38).

O soluție de **C37** (980 mg, 4,47 mmoli) în clorură de tionil (6,49 mL, 89,0 mmoli) a fost agitată la 70 °C timp de 2,5 ore, după care a fost concentrată la presiune redusă. După ce clorura de acil rezultată a fost dizolvată într-un amestec de tetrahidrofuran (8 mL) și acetonitril (8 mL), a fost răcită la 0 °C și a fost tratată cu trietilamină proaspăt distilată (0,87 mL, 8,2 mmoli), urmată de (diazometil) (trimetil)silan (soluție 2 M în dietil eter; 3,35 mL, 6,70 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 8 ore, după care a fost diluat cu dietil eter (25 ml) și a fost spălat succesiv cu soluție apoasă 10% de acid citric (5 ml), soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (15 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (25 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă pentru a furniza diazocetona brută. Acest material a fost suspendat în metanol (10 ml) într-o baie cu ultrasunete; o soluție de benzoat de argint (512 mg, 2,24 mmoli) în trietilamină (1,86 mL, 13,3 mmoli) a fost adăugată treptat la temperatura camerei în timp ce amestecul de reacție a fost sonicat. După 30 de minute, substanțele volatile au fost îndepărtate *în vid,* iar reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C38** sub forma unui ulei incolor. Randament: 340 mg, 1,38 mmoli, 31%. LCMS *m/z* 248,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,40 (t, J_{HF} = 73,4 Hz, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

Etapa 4. Sinteza 2-[2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4-il]propanoatului de metil (C39).

La o soluție la -78 °C de **C38** (230 mg, 0,930 mmoli) în tetrahidrofuran (20 mL) a fost adăugată bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (soluție 2 M în tetrahidrofuran; 0,56 mL, 1,1 mmoli), și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. A fost adăugat apoi iodmetan (57,9 µL, 0,93 mmoli) și agitarea a fost continuată timp de 2 ore la -78 °C. După adăugare de soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (10 ml), amestecul a fost combinat cu o reacție similară efectuată folosind **C38** (100 mg, 0,405 mmoli) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid;* cromatografia pe

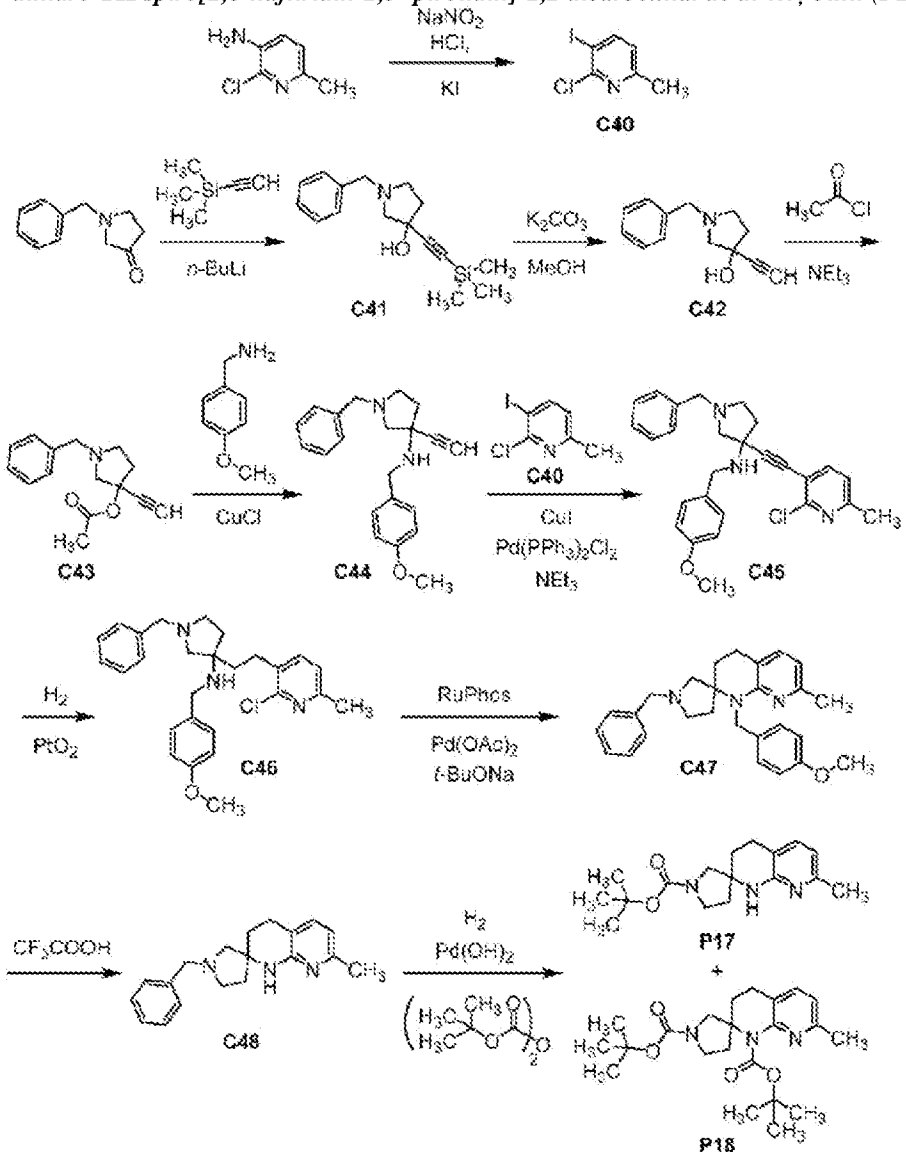
silicagel (Gradient: 0% până la 4% acetat de etil în eter de petrol) a dat **C39** sub forma unui ulei incolor. Randament combinat: 150 mg, 0,574 mmoli, 43%. LCMS *m/z* 262,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,51 (t, J_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,50 (br d, *J* = 1 Hz, 1H), 6,43 (br d, *J* = 1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (q, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5. Sinteza acidului 2-[2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4il]propanoic (P16).

Hidroliza lui **C39** (130 mg, 0,498 mmoli) a fost efectuată folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **P12** din **C28** în *Preparatul P12,* furnizând **P16** sub forma unui ulei incolor. Randament: 101 mg, 0,409 mmoli, 82%. LCMS *m/z* 248,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,51 (t, J_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,53 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,46 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparatele P17 și P18

7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terțbutil (P17) şi 7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1,1'dicarboxilat de di-terț-butil (P18)



Etapa 1. Sinteza 2-clor-3-iod-6-metilpiridinei (C40).

La un amestec la 0°C de 2-clor-6-metilpiridin-3-amină (400 g, 2,80 moli) în apă (5,0 L) şi acid clorhidric (5,0 M; 3,3 L, 16,5 moli) a fost adăugată prin picurare o soluție de nitrit de sodiu (290 g, 4,20 moli) în apă (800 mL), la o viteză care a menținut temperatura internă de reacție sub 5 °C. Amestecul de reacție a fost agitat sub răcire cu gheață timp de 30 de minute, apoi a fost răcit la -5 °C, după care a fost adăugat *terț*-butil metil eter (3,0 L), urmat de adăugare prin picurare a unei soluții de iodură de potasiu (929 g, 5,60 moli) în apă (800 mL), în timp ce temperatura internă de reacție a fost menținută sub 10 °C.

Amestecul de reacţie a fost apoi lăsat să se încălzească lent la 25 °C şi agitarea a fost continuată la 25 °C timp de 16 ore. După ce pH-ul a fost ajustat la 9 prin adăugare de soluţie apoasă de hidroxid de sodiu 2 M, amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 2,0 L); straturile organice combinate au fost spălate de două ori cu soluţie apoasă de sulfit de sodiu şi o dată cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate *în vid*. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol) a dat **C40** sub forma unui solid alb. Randament: 610 g, 2,41 moli, 86%. LCMS *m/z* 253,9 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza 1-benzil-3-[(trimetilsilil)etinil]pirolidin-3-olului (C41).

O soluţie de n-butil-litiu în tetrahidrofuran (2,5 M; 3,75 L, 9,4 moli) a fost adăugată prin picurare la o soluţie la -78 °C de etinil(trimetil)silan (1,01 kg, 10,3 moli) în tetrahidrofuran (4,0 L). Amestecul de reacţie a fost agitat la -78°C timp de 1 oră, după care a fost adăugată prin picurare o soluţie de 1-benzilpirolidin-3-onă (1,50 kg, 8,56 moli) în tetrahidrofuran (1,5 L). După terminarea adăugării, amestecul de reacţie a fost încălzit la 20°C, a fost agitat la 20°C timp de 16 ore şi apoi a fost turnat în soluţie apoasă de clorură de amoniu. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 2,0 L), şi straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate în *vid* pentru a furniza **C41** sub forma unui ulei galben. Randament: 2,25 kg, 8,23 moli, 96%. LCMS *m/z* 274,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 3,66 (Cvartet AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,2 Hz, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 3H), 2,65 (ddd, *J* = 9,4, 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 0,14 (s, 9H).

Etapa 3. Sinteza 1-benzil-3-etinilpirolidin-3-olului (C42).

Un amestec de **C41** (2,77 kg, 10,1 moli) şi carbonat de potasiu (2,80 kg, 20,3 moli) în metanol (10 L) a fost agitat la 25 °C timp de 3 ore, după care amestecul de reacţie a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat *în vid*. După ce reziduul a fost diluat cu acetat de etil (10 L), acesta a fost filtrat. Concentrarea acestui filtrat la presiune redusă a dat **C42** sub forma unui ulei negru (2,30 kg). Acest material a fost preluat direct în etapa următoare. LCMS *m/z* 202,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), vârfuri caracteristice: δ 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 3,66 (cvartet AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,7 Hz, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 3H), 2,65 (ddd, *J* = 9,4, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 2,27 (ddd, *J* = 13,3, 7,9, 6,8 Hz, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H).

Etapa 4. Sinteza acetatului de 1-benzil-3-etinilpirolidin-3-il (C43).

La o soluţie la 0 °C de **C42** (din etapa anterioară; 2,30 kg, ≤10,1 moli) şi trietilamină (3,17 L, 22,7 moli) în diclormetan (10 L) a fost adăugată prin picurare clorură de acetil (1,35 kg, 17,2 moli). Amestecul de reacţie a fost apoi agitat la 25°C timp de 30 de minute, după care a fost adăugată apă (10 L). Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (2 x 3,0 L), şi straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate în *vid* pentru a furniza **C43** sub forma unui ulei brun (2,82 kg). O parte din acest material a fost utilizată în etapa următoare. LCMS *m/z* 244,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,38 - 7,23 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,77 (ddd, *J* = 9,5, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 9,5, 7,4, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 13,6, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

Etapa 5. Sinteza 1-benzil-3-etinil-N-[(4-metoxifenil)metil]pirolidin-3-aminei (C44).

Un amestec de **C43** (din etapa anterioară; 1,20 kg, ≤4,30 moli), 1-(4metoxifenil)metanamină (1,35 kg, 9,84 mmoli) şi clorură de cupru (I) (48,8 g, 0,493 moli) în tetrahidrofuran (6,0 L) a fost degazat în vid şi apoi a fost purjat cu azot; acest ciclu de evacuare-purjare a fost efectuat în total de trei ori. Amestecul de reacţie a fost apoi agitat la reflux timp de 45 de minute, după care a fost concentrat *în vid*. Acest material a fost combinat cu cel din trei reacţii similare efectuate folosind **C43** (de la etapa anterioară; 900 g de **C43** folosit în cele trei reacţii, ≤3,2 moli) şi a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C44** sub forma unui ulei brun. Randament combinat: 620 g, 1,93 moli, 26% în 3 etape. LCMS *m/z* 321,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,36 - 7,21 (m, 7H), 6,85 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (cvartet AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,79 (cvartet AB, J_{AB} = 9,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 37,8 Hz, 2H), 2,27 (ddd, *J* = 13,4, 7,7, 6,0 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H).

Etapa 6. Sinteza 1-benzil-3-[(2-clor-6-metilpiridin-3-il)etinil]-N-[(4metoxifenil)metil]pirolidin-3-aminei (C45).

Un amestec de **C44** (426 g, 1,33 moli), **C40** (303 g, 1,20 mmoli), diclorbis(trifenilfosfină)paladiu (II) (46,6 g, 66,4 mmoli) şi iodură de cupru (I) (12,6 g, 66,2 mmoli) în trietilamină (2,0 L) a fost degazat în vid şi apoi a fost purjat cu azot; acest ciclu de evacuare-purjare a fost efectuat în total de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la reflux timp de 16 ore, după care a fost filtrat; filtratul a fost concentrat *în vid* şi a fost combinat cu material din două reacţii similare efectuate folosind **C40** (12,17 g, 48,0 mmol; 146 g, 0,576 moli). Amestecul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 20% până la 50%

acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține **C45** sub forma unui ulei negru. Randament combinat: 420 g, 0,942 moli, 52%. LCMS *m/z* 446,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 8H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,87 (cvartet AB, J_{AB} = 12,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 29,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (cvartet AB, J_{AB} = 13,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,3 Hz, 2H), 3,00 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H). ***Etapa 7. Sinteza 1-benzil-3-[2-(2-clor-6-metilpiridin-3-il)etil]-N-[(4metoxifenil)metil]pirolidin-3-aminei (C46).***

Un amestec de **C45** (40,0 g, 89,7 mmoli) și oxid de platină (IV) (4,09 g, 18,0 mmoli) în metanol (400 mL) a fost hidrogenat (60 psi) la 25°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat și filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a furniza **C46** sub forma unui ulei negru. Randament: 40,5 g, presupus cantitativ. LCMS *m/z* 450,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4), vârfuri caracteristice: δ 7,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 7H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (brd, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (cvartet AB, J_{AB} = 12,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 21,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 8. Sinteza 1'-benzil-1-[(4-metoxifenil)metilj-7-metil-3,4-dihidro-1Hspiro(1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei] (C47).

Un amestec de **C46** (400 g, 0,89 moli), acetat de paladiu(II) (9,97 g, 44,4 mmoli), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (RuPhos; 41,5 g, 88,9 mmoli) și *terț*-butoxid de sodiu (170 g, 1,77 moli) în 1,4-dioxan (4,0 L) a fost agitat la 90 °C timp de 10 ore, după care amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *în vid*. După ce reziduul a fost împărțit între acetat de etil (2 L) și apă (2 L), stratul apos a fost extras cu acetat de etil (1 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate, au fost concentrate în vid, și au fost supuse cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține **C47** sub forma unui solid alb. Randament: 195 g, 0,472 moli, 53%. LCMS *m/z* 414,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,38 - 7,21 (m, 5H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (br cvartet AB, J_{AB} = 13 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 40 Hz, 2H), 2,95 (d, *J*= 10,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 1,73 (m, 3H).

Etapa 9. Sinteza 1'-benzil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidinei] (C48).

La o soluție la 0 °C de **C47** (190 g, 0,459 moli) în diclormetan (1,5 L) a fost adăugat acid trifluoracetic (523 g, 4,59 moli) și amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 3 ore. Apoi a fost concentrat *în vid;* reziduul a fost diluat cu acetat de etil (1,5 L) și a fost spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu (1,0 L) și acest strat apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 300 ml). Straturile organice combinate au fost concentrate *în vid* și au fost purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) pentru a obține **C48** sub forma unui ulei brun (179 g). Acest material a fost trecut direct la etapa următoare. LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 9,1 - 8,3 (br s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 6,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,62 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (ddd, *J* = 13,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 3H).

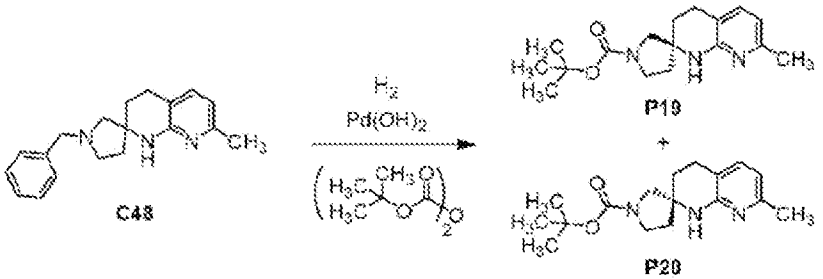
Etapa 10. Sinteza 7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilatului de terț-butil (P17) și a 7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (P18).

Un amestec de **C48** (din etapa precedentă; 179 g, ≤0,459 moli), dicarbonat de di-*terț-butil* (199,7 g, 915 mmoli) și hidroxid de paladiu (17,9 g, 127 mmoli) în metanol (2,0 L) și acetat de etil (2,0 L) a fost hidrogenat la 55 psi și 25 °C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat printr-un strat de pământ de diatomee și filtratul a fost concentrat *în vid*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% diclormetan în acetat de etil) a furnizat **P17** și **P18,** ambele sub formă de solide albe. **P17 -** Randament: 101 g, 0,333 moli, 73% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 304,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,3 (m, 2H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), [1,48 (s) și 1,46 (s), total 9H].

P18 - Randament: 21,3 g, 52,8 mmoli, 12% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 404,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), [3,85 (d, *J* = 11,3 Hz) și 3,75 (d, *J* = 11,2 Hz), total 1H], 3,62 - 3,47 (m, 2H), 3,40 - 3,24 (m, 1H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13 - 1,82 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), [1,43 (s) și 1,43 (s), total 9H].

Preparatele P19 și P20

(2S)-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil (P19) și (2R)-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-carboxilat de terț-butil (P20)



Dicarbonat de di-terț-butil (3,97 g, 18,2 mmoli) a fost adăugat la o soluție de **C48** (4,45 g, 15,2 mmoli) într-un amestec de metanol (20 mL) și acetat de etil (25 mL). După adăugare de hidroxid de paladiu pe cărbune (900 mg), amestecul de reacție a fost hidrogenat la 80 psi timp de 18 ore, moment în care analiza LCMS a indicat transformarea completă în **P19 / P20:** LCMS *m/z* 304,2 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat la presiune redusă; reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, a fost spălat succesiv cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat și concentrat în *vid.* Separarea enantiomerilor componenți a fost efectuată prin cromatografie de fluid supercritic {Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă 9:1 dioxid de carbon / [etanol care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bar}. Primul enantiomer care a eluat a fost denumit **P19** și enantiomerul care a eluat al doilea, **P20.** Ambii au fost izolați sub formă de solide. **P19** - Randament: 1,60 g, 5,27 mmoli, 35%. Timp de retenție: 3,75 minute [Condiții analitice. Coloană: Chiral

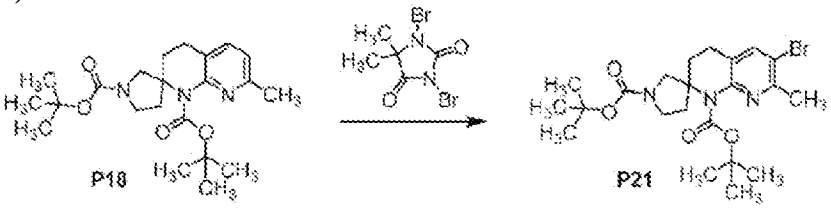
Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: etanol care conține 2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

P20 - Randament: 1,50 g, 4,94 mmoli, 32%. Timp de retenție: 3,96 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **P19**).

Stereochimiile absolute indicate au fost atribuite pe baza transformării acestui lot de **P19** în **P23** în *Preparat alternativ (#1) de **P23*** de mai jos. Configurația absolută a **P23** a fost stabilit prin utilizarea sa în sinteza lui 14, care a fost analizat prin cristalografie cu raze X a unui monocristal (vezi mai jos).

Preparatul P21

6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1,1'dicarboxilat de di-terț-butil (P21)

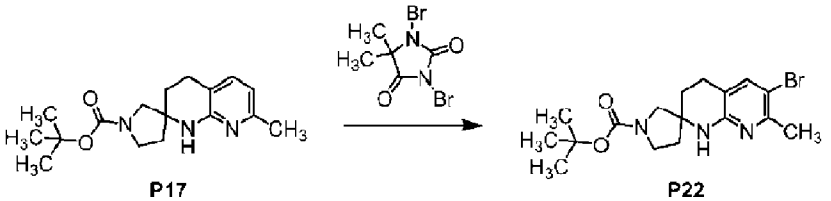


La 0 °C la o soluție de **P18** (20 g, 50 mmoli) în diclormetan (200 mL) a fost adăugată 1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (7,09 g, 24,8 mmoli) în șase porții timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, după care a fost tratat cu soluție apoasă saturată de sulfit de sodiu (200 ml) și a fost extras cu diclormetan (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 40% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **P21** sub forma unui solid alb. Randament: 22,8 g, 47,2 mmoli, 94%. LCMS *m/z* 384,1 (este observat model de izotop de brom) $\{[M - (2\text{-metilprop-1-enă și } CO_2)]+H\}^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-

d) δ 7,51 (br s, 1H), [3,89 (d, *J* = 11,0 Hz) și 3,73 (d, *J* = 11,0 Hz), total 1H], 3,65 - 3,51 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), [2,87 - 2,56 (m) și 2,15 - 1,70 (m), total 6H], 2,57 (s, 3H), [1,46 (s) și 1,45 (s), total 18H].

Preparatul P22

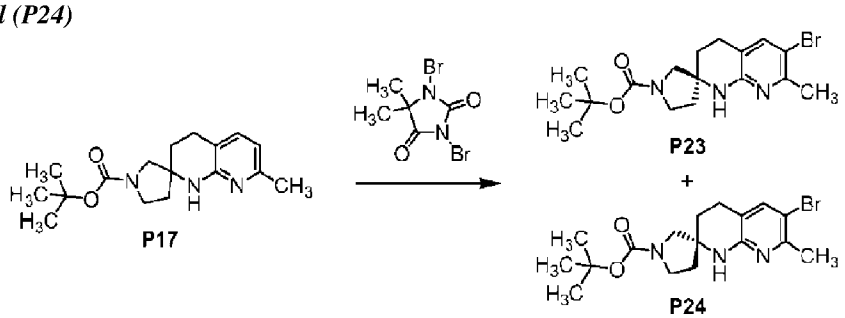
6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil (P22)



1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (2,47 g, 8,64 mmoli) a fost adăugată în porţii timp de 20 de minute la o soluţie la 0°C de **P17** (5,25 g, 17,3 mmoli) în diclormetan (69 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 0 °C timp de 45 de minute, analiza LCMS a indicat transformarea în **P22:** LCMS *m/z* 384,3 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. După 1 oră la 0°C, amestecul de reacţie a fost tratat cu soluţie apoasă saturată de sulfit de sodiu (100 ml) şi amestecul a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat succesiv cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat şi concentrat în *vid* pentru a furniza **P22** sub forma unui solid. Randament: 6,60 g, 17,3 mmoli, cantitativ. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,40 (br s, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 2H), 3,37 - 3,3 (m, 2H, presupus; în mare măsură ascuns de către vârful de apă), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), [1,47 (s) şi 1,46 (s), total 9H].

Preparatele P23 si P24

(2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilat de terţ-butil (P23) şi (2R)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terţ-butil (P24)



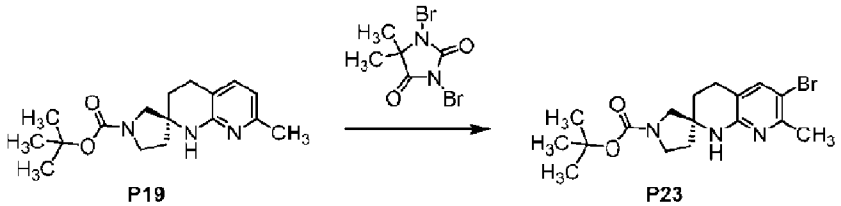
1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (5,65 g, 19,8 mmoli) a fost adăugată în porţii la o soluţie la 0°C de **P17** (10,0 g, 32,9 mmoli) în diclormetan (150 mL), iar amestecul de reacţie a fost agitat la 0 °C până la 5 °C timp de 1 oră, moment în care analiza LCMS a indicat că a avut loc bromurarea: LCMS *m/z* 382,3 $[M+H]^+$. A fost adăugată soluţie apoasă saturată de sulfit de sodiu (20 mL), urmată de apă (50 mL); stratul apos rezultat a fost extras cu diclormetan (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate *în vid;* cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan) a dat un amestec racemic de **P23** şi **P24** sub forma unei spume galben-deschis (11,8 g). Acesta a fost combinat cu produsul unei reacţii similare efectuate folosind **P17** (7,40 g, 24,4 mmoli) pentru a furniza o spumă galben-deschis (20,9 g, 54,6 mmoli, randament combinat 95%) şi a fost separat în enantiomerii săi componenţi prin cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 50 × 250 mm, 5 µm ; Fază mobilă 4:1 dioxid de carbon / (1:1 metanol/acetonitril); Debit: 250 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul enantiomer care a eluat a fost denumit **P23,** şi enantiomerul care a eluat al doilea a fost denumit **P24.** Stereochimia absolută indicată a fost atribuită pe baza transformării acestui lot de **P23** în **P28** (vezi Preparatul P28) şi apoi în Exemplul 14; stereochimia absolută a lui **14** a fost stabilită prin analiza cu raze X a unui monocristal (vezi mai jos). **P23,** izolat sub forma unui ulei galben care s-a solidificat la repaus - Randament combinat: 9,37 g, 24,5 mmoli, 43%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), [3,55 - 3,40 (m), 3,36 - 3,26 (m, presupus; parţial ascuns de către vârful de apă) şi 3,24 - 3,13 (m), total 4H], 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), [1,40 (s) şi 1,38 (s), total 9H]. Timp de retenţie: 4,01 minute [Condiţii analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conţine 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

P24 - Randament combinat: 11,8 g, care a conţinut etanol; estimare corectată:

28,4 mmoli, 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), vârfuri caracteristice: δ 7,37 (s, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), [1,40 (s) şi 1,38 (s), total 9H]. Timp de retenţie: 4,32 minute (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **P23**).

Preparat alternativ (#1) de P23

(2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilat de terţ-butil (P23)



P19 P23

1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (625 mg, 2,19 mmoli) a fost adăugată în porţii la o soluţie la 0°C de **P19** (material din *Preparatele P19 şi P20;* 1,10 g, 3,63 mmoli) în diclormetan (20 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, analiza LCMS a indicat transformarea în **P23:** LCMS *m/z* 384,2 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. A fost adăugată apoi soluţie apoasă saturată de sulfit de sodiu şi amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat, concentrat *în vid,* şi a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 10% până la 40% acetat de etil în heptan) pentru a obţine **P23** sub forma unui solid alb. Randament: 1,25 g, 3,27 mmoli, 90%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,33 (s, 1H), 5,15 - 5,01 (br s, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,25 (m, 2H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01 - 1,74 (m, 4H), 1,48 - 1,43 (br s, 9H).

Stereochimia absolută a acestei probe de P23 a fost atribuită aşa cum este indicat, prin comparaţie cu probele din *Preparatele P23 şi P24:*

Timp de retenţie al **P23** din *Preparat alternativ (#1) de **P23:*** 4,08 minute

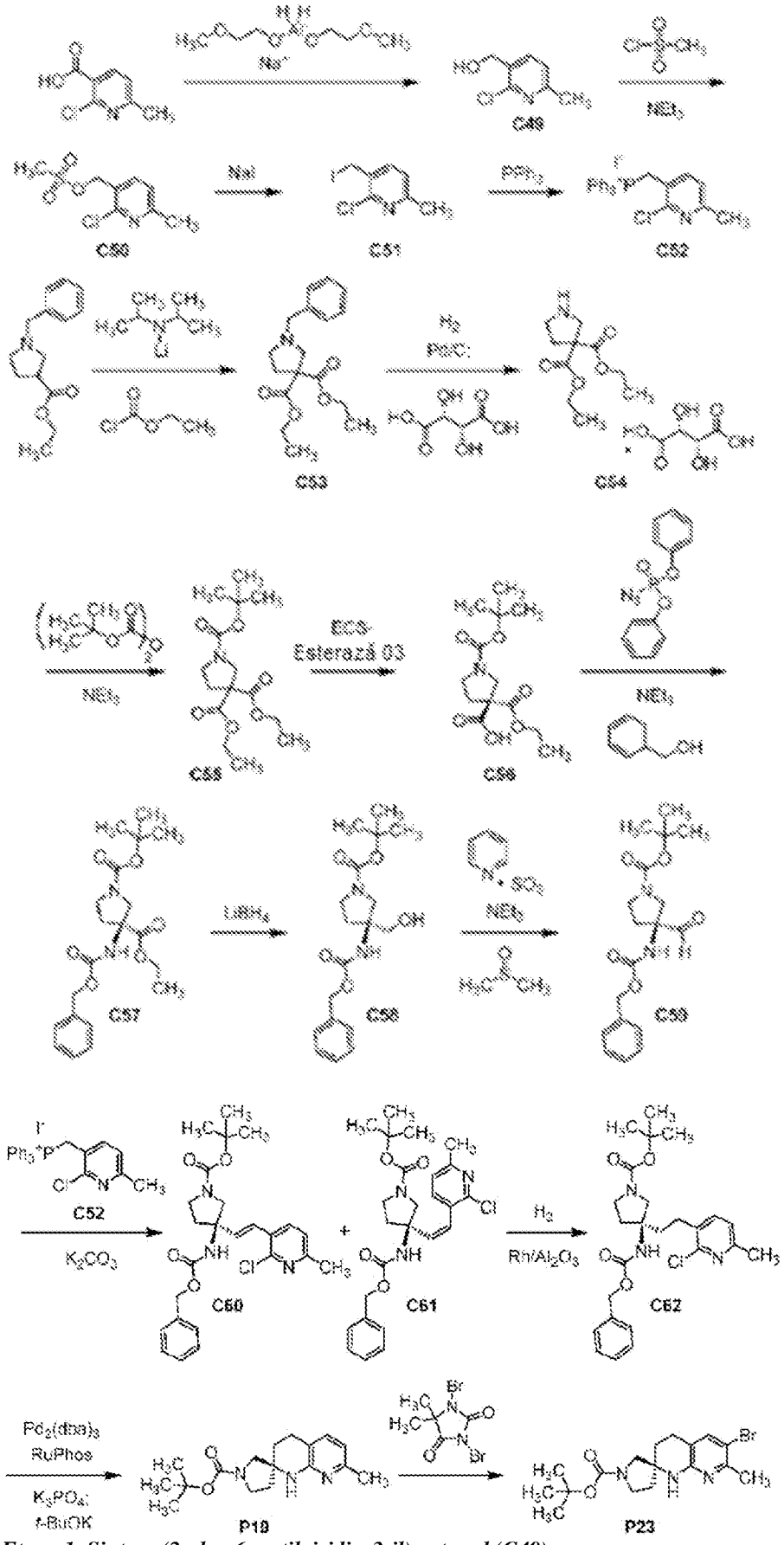
Timpii de retenţie ai unui amestec racemic de **P23** şi **P24:** 4,07 şi 4,36 minute. Timp de retenţie al **P23** din *Preparatele P23 şi P24:* 4,01 minute

Timp de retenţie al **P24** din *Preparatele P23 şi P24:* 4,32 minute

Aceste patru analize au fost efectuate folosind aceeaşi metodă analitică: [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 μm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conţine 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8 minute; Debit: 3,0 ml/minut].

Preparat alternativ (#2) de P23

(2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilat de* terţ-butil *(P23)



Etapa 1. Sinteza (2-clor-6-metilpiridin-3-il)metanol (C49).

Soluție de hidrură de sodiu bis(2-metoxietoxi)aluminiu (70%; 1,05 kg, 2,5 echiv.) a fost adăugată la o soluție la -5 °C până la 5 °C de acid 2-clor-6-metilpiridin3-carboxilic (250 g, 1,46 moli) în toluen (2,5 L). După ce amestecul de reacție a fost agitat la -5 °C până la 5 °C timp de 19 ore, acesta a fost tratat cu o soluție de hidroxid de sodiu (145,7 g, 3,642 moli, 2,50 echiv) în apă (1,25 L), în timp ce temperatura internă a fost menținută sub 0 °C până la 10 °C. Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la 25 °C; după 15 minute, stratul apos a fost extras cu acetat de propan-2-il (2 x 1,25 L). Aceste două extracte au fost combinate cu stratul de toluen și au fost filtrate prin silicagel (125 g). Turta de filtrare a fost clătită cu acetat de propan-2-il (125 mL), iar filtratele combinate au fost concentrate la 8 volume la o temperatură de 40 °C până la 45 °C, pentru a se obține **C49** sub forma unei soluții în toluen (1,602 kg, 11,2% în greutate de **C49**); cea mai mare parte a acestei soluții a fost utilizată în etapa următoare. Randament estimat: 179,4 g, 1,138 moli, 78%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 2. Sinteza metansulfonatului de (2-clor-6-metilpiridin-3-il)metil (C50).

Trietilamină (134,2 g, 1,326 moli) a fost adăugată la o soluție de **C49** în toluen (din etapa anterioară; 1,537 kg, conținând 11,2% **C49,** 172,1 g, 1,09 moli). Soluția a fost răcită la -5 °C până la 5 °C și apoi a fost tratată prin picurare cu clorură de metansulfonil (128,5 g, 1,122 moli), menținând în același timp temperatura internă la -5 °C până la 5 °C. După ce amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 2 ore, a fost adăugată din nou trietilamină (22,7 g, 0,224 moli), urmată de adăugare prin picurare de clorură de metansulfonil (25,7 g, 0,224 moli). Agitarea a fost continuată la -5 °C până la 5 °C timp de 1 oră, după care amestecul de reacție a fost tratat cu apă (805 mL) în timp ce temperatura internă a fost menținută sub 25 °C, și apoi a fost agitat timp de 15 minute la 25 °C. Stratul organic a fost spălat cu apă (805 ml) și a fost concentrat pentru a se obține **C50** sub forma unei soluții în toluen (861 g). Această soluție a fost utilizată direct în etapa următoare. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3. Sinteza 2-clor-3-(iodometil)-6-metilpiridinei (C51).

Iodură de sodiu (230 g, 1,53 moli) a fost dizolvată în acetonă (1,13 kg) la 25 °C; la această soluție a fost adaugată o soluție de **C50** în toluen (din etapa anterioară; 861 g, ≤1,09 moli de **C50**). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 1 oră, a fost adăugată o soluție de metabisulfit de sodiu (57,86 g, 0,3044 moli) în apă (1,45 L) și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. Stratul organic a fost separat, a fost diluat cu toluen (417 ml) și a fost concentrat la 5 volume, furnizând **C51** sub formă de soluție în toluen (1,110 kg, 22,93% în greutate de **C51**). Această soluție a fost utilizată direct în etapa următoare. Randament estimat: 254,5 g, 0,9514 moli, 87% pe parcursul a 2 etape. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 4. Sinteza iodurii de [(2-clor-6-metilpiridin-3-il)metil](trifenil)fosfoniu (C52).

O soluție de **C51** în toluen (din etapa precedentă; 1,110 kg, 22,93% în greutate de **C61**, 254,5 g, 0,9514 moli) a fost diluată cu acetonitril (1,29 L) și a fost tratată cu trifenilfosfină (262 g, 0,999 moli). După ce amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 25°C, acesta a fost răcit la 10°C, a fost agitat la acea temperatură timp de 16 ore și a fost filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu toluen (255 ml) și a fost uscată la 45 °C timp de 4 ore, pentru a se obține **C52** sub forma unui solid. Randament: 412,6 g, 0,7788 moli, 56% în 4 etape. Puritate: 99,7% prin HPLC. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 7,90 (m, 3H), 7,80 - 7,71 (m, 8H), 7,71 - 7,66 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J_{HP} = 15,0 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Etapa 5. Sinteza 1-benzilpirolidin-3,3-dicarboxilatului de dietil (C53).

O soluție de 1-benzilpirolidin-3-carboxilat de etil (700 g, 3,00 moli) în tetrahidrofuran (4,20 L) a fost adăugată prin picurare timp de 5 ore la o soluție la -80 °C până la -70 °C de diizopropilamidă de litiu (2,0 M, 2,40 L, 4,80 moli). Agitarea a fost continuată la -80 °C până la -70 °C timp de 2 ore, după care a fost adăugat cloroformiat de etil (423,5 g, 3,90 moli) timp de 3 ore, în timp ce temperatura de reacție a fost menținută la -80 °C până la -70 °C. După ce amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la -80 °C până la -70 °C, temperatura a fost ajustată la -50 °C până la -40 °C și reacția a fost stinsă prin adăugarea unei soluții de acid acetic (288 g, 4,80 moli) în tetrahidrofuran (1,40 L), în timp ce temperatura a fost menținută la 50 °C până la -40 °C. Amestecul rezultat a fost încălzit la 15 °C până la 25 °C și a fost împărțit între apă (3,50 L) și 2-metiltetrahidrofuran (7,0 L). După ce acest amestec a fost agitat timp de 30 de minute la 15 °C până la 25 °C, stratul apos a fost extras cu 2-metiltetrahidrofuran (7,0 L), și straturile organice combinate au fost spălate cu o soluție de acid acetic (288 g, 4,80 moli) în apă (4,2 L) și apoi cu o soluție apoasă de sulfat de sodiu (10%; 2 × 3,50 kg). Straturile organice au fost concentrate *în vid* la 2 până la 3 volume, menținând temperatura sub 50 °C. A fost adăugat etanol (4,90 L, 7 volume) și soluția a fost din nou concentrată *în vid* la 2 până la 3 volume, menținând temperatura sub 50 °C. Această adăugare/concentrare de etanol a fost efectuată în total de trei ori, runda finală utilizând 2,80 L de etanol, urmată de concentrare

la 4 până la 5 volume. Acest lucru a furnizat **C53** sub forma unei soluții în etanol (3,148 kg, 24,23% în greutate de **C53**). O parte din această soluție a fost utilizată în etapa următoare. Randament estimat: 762,8 g, 2,498 moli, 83%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 - 7,20 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 6. Sinteza pirolidin-3,3-dicarboxilatului de dietil, sare L-tartrat (C54).

Etanol (720 mL, 6 volume) a fost adăugat la o soluție de **C53** (120 g, 0,393 moli) în etanol (din etapa anterioară; aproximativ 500 mL). După adăugarea de paladiu umed pe cărbune (10%; 12 g), vasul de reacție a fost evacuat și încărcat cu argon de trei ori, apoi a fost evacuat și încărcat cu hidrogen de trei ori. Hidrogenarea a fost apoi efectuată la 40 până la 50 psi și la 40 °C până la 50 °C timp de 24 de ore. Amestecul rezultat a fost filtrat prin pământ de diatomee (50 g); turta de filtrare a fost spălată cu etanol (240 ml, 2 volume), iar filtratele combinate au fost concentrate *în vid* la 2,5 până la 3,5 volume, menținând temperatura la sau sub 45 °C. Această soluție a fost adăugată, timp de 2 ore, la o soluție de acid L-tartric (76,7 g, 0,511 moli) la 40 °C până la 50 °C în apă (85 mL, 0,7 volume) și etanol (465 mL). După ce amestecul a fost agitat la 40 °C până la 50 °C timp de 1 oră, a fost adăugată o sămânță de **C54** (0,4 g; vezi mai jos) la 45 °C. Amestecul a fost răcit la 10°C timp de 6 ore, și apoi a fost agitat la 10°C timp de 4 ore; filtrarea a furnizat o turtă de filtrare, care a fost spălată cu etanol (2 volume) și a fost uscată la 40 °C timp de 20 de ore pentru a se obține **C54** sub forma unui solid. Randament: 127,4 g, 0,3487 moli, 89%. Puritate HPLC: 99,1%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Materialul de sămânță utilizat mai sus a fost obținut dintr-o altă serie a aceleiași sinteze **C54,** în care solidul **C54** s-a format direct la răcire.

Etapa 7. Sinteza pirolidin-1,3,3-tricarboxilatului 3,3-dietil de terț-butil (C55).

Dicarbonat de di-terț-butil (19,7 g, 90,3 mmoli) a fost adăugat prin picurare la un amestec de C54 (88,12 g, 0,2412 moli) și trietilamină (73,33 g, 0,7247 moli) la 20 °C până la 30 °C în diclormetan (881 ml, 10 volume). A fost adăugat prin picurare dicarbonat de di-terț-butil suplimentar (19,2 g, 88,0 mmol și 19,3 g, 88,4 mmoli) după analiza HPLC periodică. După ce amestecul de reacție a fost agitat la 20°C până la 30°C timp de 18 ore, pH-ul a fost ajustat la 7 prin adăugare de acid clorhidric (1 M; 309 g) și agitarea a fost continuată timp de 15 minute. Stratul organic a fost agitat cu soluție apoasă de sulfat de sodiu (10%; 485,30 g) la 20 °C până la 30 °C timp de 15 minute și apoi stratul organic a fost concentrat *în vid* la 1 până la 2 volume în timp ce temperatura a fost menținută sub 40 °C. A fost adăugat dimetil sulfoxid (71,7 g) pentru a se obține **C55** sub formă de soluție în dimetil sulfoxid (154,2 g, 48,9% în greutate de **C55**). Cea mai mare parte a acestui material a fost trecută la următoarea etapă. Randament estimat: 75,4 g, 0,239 moli, 99%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,67 (br s, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (br t, J = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 8. Sinteza acid (3R)-1-(terț-butoxicarbonil)-3-(etoxicarbonil)pirolidin-3carboxilic (C56).

Enzimă ECS-Esterază 03 [*Bacillus stearothermophilus,* recombinant din *Escherichia coli,* (EC 3,1,1,1); 0,540 g] a fost adăugată la tampon fosfat (0,1 M; pH = 6,92, 580 mL, 8,2 volume) la 20 °C până la 30 °C. A fost adăugată o soluție de **C55** (72,2 g, 0,229 moli) în dimetil sulfoxid (din etapa anterioară; aproximativ 148 g); a fost utilizat dimetil sulfoxid suplimentar (9 ml) pentru a clăti vasul inițial, și acesta a fost adăugat, de asemenea, la amestecul de reacție. pH-ul de reacție inițial a fost 7,08; după agitare la 20 °C până la 30 °C timp de 1 oră, pH-ul a scăzut la 6,58. Un autotitrator de pH a fost utilizat pentru a menține pH-ul la 7,5 prin adăugare de soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 M; 121 mL, 0,242 moli) timp de 24 de ore. A fost adăugat acid clorhidric (6 M; 52 mL, 0,312 moli), aducând pH-ul la 2,39; A fost adăugat apoi acetat de etil (435 ml, 6,0 volume) și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute la 20°C până la 30°C. Filtrarea prin pământ de diatomee (18,0 g) a furnizat o turtă de filtrare, care a fost clătită cu acetat de etil (2 × 75 mL). Filtratele combinate au fost agitate la 20°C până la 30°C timp de 30 de minute, apoi stratul apos a fost agitat cu acetat de etil (217 ml, 3,0 volume) timp de 30 de minute. Straturile organice combinate au fost spălate de două ori cu apă (360 ml, 5,0 volume) prin agitare timp de 30 minute. Soluția rezultată a fost concentrată *în vid* la 1 până la 2 volume, menținând în același timp temperatura sub 40 °C, apoi a fost diluată cu toluen (360 ml); această procedură de concentrare/diluare a fost efectuată în total de trei ori, furnizând **C56** sub forma unei soluții în toluen (418,3 g, 15,67% în greutate de **C56**). Randament estimat: 65,6 g, 0,228 moli, cantitativ. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,99 (v br s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), [3,88 (br s) și 3,83 (br s), total 2H], 3,51 - 3,38 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (br t, J = 7 Hz, 3H).

***Etapa 9. Sinteza (3S)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}pirolidin-1,3-dicarboxilatului 3-etil de 1-terț-butil* (C57).**

Toluen (170 mL, 1,2 volume) a fost adăugat la o soluție de **C56** în toluen (3,8 volume, conținând 28,9% în greutate de **C56,** 146,4 g, 0,5096 moli); soluția a fost încălzită la 80 °C până la 90 °C. La aceasta a fost adăugat lent, timp de 2 ore, un amestec de trietilamină (77,4 g, 0,765 moli) și fosforazidat de difenil

(140,3 g, 0,5098 moli) în toluen (732 ml, 5 volume). Amestecul de reacție a fost agitat la 80 °C până la 90 °C timp de 3 ore, după care a fost răcit la 50 °C și a fost tratat prin picurare, timp de 2 ore, cu o soluție de alcool benzilic (55,12 g, 0,5097 moli) în toluen (290 ml, 2 volume). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 100 °C timp de 16 ore, acesta a fost răcit la 15 °C până la 25 °C și a fost împărțit între toluen (1,46 L, 10 volume) și apă (2,20 L, 15 volume) prin agitare timp de 30 minute. Stratul organic a fost spălat succesiv cu soluție apoasă de carbonat de potasiu (10%; 3 x 1,46 L) şi cu apă (2 x 750 ml). Acesta a fost apoi concentrat *în vid* la 1 până la 2 volume, în timp ce temperatura a fost menținută sub 50 °C şi a fost diluat cu tetrahidrofuran (1,0 L); această procedură de concentrare/diluare a fost efectuată în total de trei ori, după care amestecul a fost concentrat *în vid* la 4 până la 5 volume menținând temperatura sub 50 °C. Acest lucru a dat **C57** sub forma unei soluții în tetrahidrofuran (595,8 g, 19,14% în greutate de **C57**). Randament estimat: 114 g, 0,290 moli, 57%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,25 (v br s, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 3,91 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,38 (m, 3H), 2,54 - 2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 - 1,16 (m, 3H).

Etapa 10. Sinteza (3S)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-3-(hidroximetil)pirolidin-1carboxilatului de terț-butil (C58).

O soluție de borohidrură de litiu în tetrahidrofuran (2 M; 511 mL, 1,02 moli) a fost adăugată timp de 2 ore la 0 °C până la 10 °C la o soluție de **C57** în tetrahidrofuran (835,6 g, conținând 19,20% în greutate de **C57**, 160,4 g, 0,4087 moli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C până la 10 °C timp de 15 ore, acesta a fost răcit la -5 °C până la 5 °C și a fost tratat prin picurare cu acid clorhidric (0,5 M; 2,08 L, 1,04 moli, 13 volume), la un pH de 7. Amestecul a fost apoi încălzit la 20 °C până la 30 °C, a fost diluat cu acetat de etil (1,60 L, 10 volume) și a fost agitat timp de 10 minute, după care stratul organic a fost concentrat în *vid* la 2 până la 3 volume, menținând temperatura la sau sub 50 °C. Amestecul rezultat a fost diluat cu acetonitril (880 ml) şi a fost concentrat *în vid* la 2 până la 3 volume, menținând temperatura la sau sub 50 °C; această procedură de diluare/concentrare a fost efectuată în total de trei ori. Amestecul a fost apoi încălzit la 40°C până la 50°C și a fost agitat timp de 1 oră, după care a fost răcit timp de 4 ore la 15°C până la 25°C. A fost adăugată prin picurare apă (164 mL) timp de 2 ore la 15 °C până la 25 °C, iar amestecul a fost agitat la 15 °C până la 25 °C timp de 12 ore. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare şi a fost uscat *în vid* timp de 40 de ore, la o temperatură de sau sub 50 °C, pentru a se obține **C58** sub forma unui solid. Randament: 123,2 g, 0,3516 moli, 86%. Puritate HPLC: 99,8%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,99 (s, 2H), 4,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 11. Sinteza (3S)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-3-formilpirolidin-1carboxilatului* de terț-butil *(C59).

O soluție de **C58** (125 g, 0,357 moli) şi dimetil sulfoxid (144,5 g, 1,849 moli) în diclormetan (2,02 L) a fost agitată timp de 2 ore la 35°C până la 45°C; Analiza Karl Fischer a indicat un conținut de apă de 0,029%. Soluția a fost concentrată *în vid* până la 3 până la 4 volume la 35 °C până la 45 °C și apoi a fost diluată cu diclormetan (1,80 L). O altă analiză Karl Fischer a relevat un conținut de apă de 0,034%. Soluția a fost concentrată *în vid* la 35 °C până la 45 °C până la 6 până la 7 volume, după care a fost adăugată trietilamină (112,3 g, 1,110 moli) la 20 °C până la 30 °C, iar amestecul de reacție a fost răcit la -5 °C până la 0 °C și a fost agitat la această temperatură timp de 15 minute. A fost adăugat complex de piridină trioxid de sulf (141,3 g, 0,8878 moli) în porții timp de 2 ore; agitarea a fost apoi continuată la -5 °C până la 0 °C timp de 16 ore, moment în care amestecul de reacție a fost încălzit la 35 °C până la 45 °C şi a fost concentrat la 2 până la 3 volume. După ce amestecul a fost răcit la 20 °C până la 30 °C, acesta a fost împărțit între acetat de etil (945 mL) și apă (675 mL), iar stratul apos a fost extras cu acetat de etil (675 mL). Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu acid clorhidric (1 M; 675 ml), apă (675 ml) şi soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (675 ml), apoi au fost concentrate până la uscare la 30 °C până la 40 °C, furnizând C59 sub forma unui ulei. Randament: 118,7 g, 0,3407 moli, 95%. Puritate HPLC: 91,2%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 9,59 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,39 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,63 - 3,43 (m, 3H), 2,44 - 2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

***Etapa 12. Sinteza (3R)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-3-[(E)-2-(2-clor-6metilpiridin-3-il)etenil]pirolidin-1-carboxilatului de terț-butil (C60) și a* (3R)-3{[(benziloxi)carbonil]amino}-3-[(Z)-2-(2-clor-6-metilpiridin-3-il)etenil]pirolidin-1carboxilatului de terț-butil (C61).**

Un amestec de **C59** (237,1 g, 0,6805 moli) și **C52** (393,6 g, 0,7429 moli) în dimetil sulfoxid (2,40 L, 10 volume) a fost tratat cu carbonat de potasiu (188,7 g, 1,365 moli) şi a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. Au fost adăugate apoi acetat de propan-2-il (1,54 L, 6,5 volume), apă (6,40 L, 27 volume) și soluție apoasă de sulfat de sodiu (10%; 710 ml, 3,0 volume), și amestecul a fost agitat timp de 20 de minute la 25 °C. Stratul organic a fost spălat de trei ori cu soluție apoasă de sulfat de sodiu (10%; 1,30 L, 5,5 volume) prin agitarea fiecărui amestec timp de 20 de minute înainte de separare. Acesta a fost apoi spălat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (7%; 1,30 L, 5,5 volume) în același mod și a fost concentrat *în vid* la 1 până

la 2 volume la o temperatură de 50 °C sau mai mică. A fost adăugat acetat de propan-2-il (1,06 L) şi amestecul a fost concentrat *în vid* la 1 până la 2 volume la o temperatură de 50 °C sau mai mică. A fost adăugat acetat de propan-2-il (480 mL), urmat de adăugare prin picurare de metilciclohexan (1,66 L) la 20 °C până la 30 °C. După ce amestecul rezultat a fost agitat la 20°C până la 30°C timp de 1 oră, acesta a fost răcit la -15°C până la -5°C şi a fost agitat la acea temperatură timp de 16 ore. Filtrarea suspensiei a fost efectuată la -15 °C până la -5 °C, iar turta de filtrare a fost spălată cu un amestec de acetat de propan-2-il şi metilciclohexan (raport 3:7, 710 mL) la -15 °C până la -5 °C. Filtratele combinate au fost concentrate *în vid,* au fost diluate cu metilciclohexan (20 volume) şi au fost supuse cromatografiei pe silicagel (Gradient: 14% până la 25% acetat de etil în metilciclohexan) pentru a se obţine un amestec de **C60** şi **C61** sub forma unui ulei. Acest material a fost considerat după analiza ^{1}H RMN că este compus din 3 până la 4 izomeri/rotameri. Randament: 268,1 g, 0,5680 moli, 83%. Puritate HPLC: ≥99,7%. ^{1}**H** RMN (400 MHz, DMSO-d_6), vârfuri caracteristice: δ [8,00 (d, *J* = 7,9 Hz) şi 759 (d, *J* = 7,6 Hz), total 1H], [7,85 (s) şi 7,41 (s), total 1**H**], [7,38 - 7,25 (m), 7,22 (br d, *J* = 7,2 Hz), şi 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz), total 6H], [6,62 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,1 Hz) şi 6,34 (d, *J* = 12,3 Hz), total 1H], [6,49 (br d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,0 **H**z), 5,88 (d, *J* = 12,3 Hz), şi 5,87 (d, *J* = 12,3 **H**z), total 1**H**], [5,04 (cvartet AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,4 Hz), 4,74 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), şi 4,70 - 4,62 (m), total 2**H**], 3,83 - 3,68 (m, 1**H**), 3,32 - 3,16 (m, 3H), [2,43 (s) şi 2,36 (s), total 3H], 2,27 - 2,12 (m, 1**H**), 2,00 - 1,85 (m, 1**H**), [1,40 (s), 1,39 (s), 1,37 (s), şi 1,34 (s), total 9H].

Etapa 13. Sinteza (3S)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-3-[2-(2-clor-6-metilpiridin3-il)etil]pirolidin-1-carboxilatului de* terţ-butil *(C62).

Un vas de reacţie care conţine un amestec de **C60** şi **C61** (283,0 g, 0,5996 moli) şi rodiu pe alumină (5%; 14,15 g) în metanol (1,98 L) a fost evacuat şi încărcat cu argon de trei ori, apoi a fost evacuat şi încărcat cu hidrogen de trei ori. Hidrogenarea a fost apoi efectuată timp de 40 de ore la 30 până la 40 psi şi 20 °C până la 25 °C. După ce amestecul de reacţie a fost filtrat prin pământ de diatomee (424 g), turta de filtrare a fost spălată cu metanol (5 volume); filtratele combinate au fost concentrate *în vid* la 35 °C până la 45 °C. Materialul rezultat a fost tratat cu toluen (5 volume) şi a fost concentrat *în vid* la 50 °C până la 60 °C; această procedură de adăugare/concentrare a toluenului a fost efectuată în total de trei ori, furnizând C62. Randament: 254,4 g, 0,5367 moli, 90%. Puritate HPLC: 97,1%. ^{1}**H** RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,41 - 7,28 (m, 6**H**), 6,99 (brd, *J* = 7,6 Hz, 1**H**), 5,06 (s, 2**H**), 4,91 - 4,79 (m, 1**H**), 3,62 (d, *J* = 11,7 Hz, 1**H**), 3,57 - 3,36 (m, 2**H**), 3,36 - 3,26 (m, 1**H**), 2,74 - 2,55 (m, 2**H**), 2,48 (s, 3**H**), [2,48 - 2,40 (m), 2,39 - 2,07 (m) şi 2,05 - 1,82 (m), total 4**H**], 1,45 (br s, 9**H**).

Etapa 14. Sinteza (2S)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-carboxilatului de* terţ-butil *(P19).

O soluţie de **C62** în toluen (947,73 g, care conţine 19% în greutate de **C62**, 180 g, 0,380 moli) a fost diluată cu toluen (1,17 L, 6,5 volume) şi a fost tratată succesiv cu 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (RuPhos; 35,44 g, 75,95 mmoli) şi fosfat de potasiu (145,1 g, 0,6836 moli). Amestecul rezultat a fost purjat de trei ori cu azot, după care a fost adăugat tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (34,78 g, 37,98 mmoli) şi au fost efectuate trei runde suplimentare de purjare cu azot. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 24 de ore la 75°C până la 85°C. A fost adăugat fosfat de potasiu (16,2 g, 0,117 moli) şi agitarea a fost continuată la 75 °C până la 85 °C timp de încă 16 ore. După ce amestecul de reacţie a fost răcit la 20 °C până la 30 °C, a fost adăugat *terţ*-butoxid de potasiu (76,7 g, 0,684 moli) şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la 75°C până la 85°C. Apoi a fost răcit şi a fost împărţit între apă (2,25 L) şi acetat de etil (2,25 L); după ce a fost agitat timp de 30 de minute la 20°C până la 30°C, amestecul a fost filtrat prin pământ de diatomee (180 g) şi turta de filtrare a fost spălată cu acetat de etil (1,80 L). Stratul organic al filtratelor combinate a fost spălat succesiv cu apă (2 x 2,25 L) şi soluţie apoasă de sulfat de sodiu (10%; 2,25 L), apoi a fost extras de trei ori cu soluţie apoasă de acid citric (0,5 M; 1,072 kg, 1,4 echiv.). Straturile combinate de acid citric au fost spălate cu acetat de etil (2 x 1,07 L), apoi au fost ajustate la pH 7 prin adăugare de soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (30%; 596 g) la 20 °C până la 30 °C. Extracţia stratului apos cu acetat de etil (3 × 1,07 L), urmată de combinarea acestor trei straturi organice, au furnizat **P19** sub forma unei soluţii în acetat de etil (3,218 kg, 2,7% în greutate de **P19**); Cea mai mare parte a acestui material a fost trecută la următoarea etapă. Randament estimat: 86,9 g, 0,286 moli, 75%. Puritate HPLC: 98,9%. ^{1}**H** RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1**H**), 6,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1**H**), 4,90 (br s, 1**H**), 3,59 - 3,43 (m, 2H), [3,40 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 11,1 **H**z) şi 3,36 - 3,25 (m), total 2**H**], 2,80 - 2,65 (m, 2**H**), 2,31 (s, 3**H**), 2,00 - 1,75 (m, 4H), [1,45 (s) şi 1,44 (s), total 9H].

Etapa 15. Sinteza (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-carboxilatului de terţ-butil (P23).

1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (45,60 g, 0,1595 moli) a fost adăugată la o soluţie la 0 °C până la 5 °C de **P19** în acetat de etil (din etapa anterioară; 2986 g, conţinând 2,7% **P19,** 80,6 g, 0,266 moli). După ce amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C până la 5 °C, acesta a fost stins

prin adăugare de soluție apoasă de sulfit de sodiu (10%; 203 g) și apă (456 mL), iar amestecul rezultat a fost agitat la 10 °C până la 20 °C timp de 20 de minute. Stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil (415 ml, 5,1 volume) prin agitare la 10°C până la 20°C timp de 20 minute; straturile organice combinate au fost apoi agitate timp de 20 minute cu soluție apoasă de sulfat de sodiu (10%; 456 g). Concentrarea stratului organic la 1 până la 2 volume *în vid* sub 50 °C a fost urmată de diluare cu metanol (480 ml, 6 volume). Această procedură de concentrare/diluare a fost efectuată în total de trei ori, iar soluția finală a fost concentrată *în vid,* sub 50 °C, la 5 până la 6 volume. Soluția rezultată a fost răcită la 15 °C până la 25 °C și a fost adăugată lent apă (415 mL), timp de 2 ore la 15 °C până la 25 °C, apoi a fost agitată timp de 14 ore la 15 °C până la 25 °C. Filtrarea a furnizat o turtă de filtrare, care a fost spălată cu un amestec de metanol și apă (1:1, 2 × 200 ml) și apoi a fost uscată în vid la 45 °C timp de 48 de ore pentru a se obține **P23** sub forma unui solid. Randament: 99,50 g, 0,2603 moli, 98%. Puritate HPLC: 99,7%. LCMS *m/z* 384,1 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 3,3 - 3,25 (m, 1H, presupus; parțial ascuns de vârful apei), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), [1,40 (s) și 1,38 (s), total 9H].

Achiziția de date de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru P23 cristalin

O probă de P23 [preparată așa cum este descris în Etapa 15 din *Preparat alternativ (nr. 2)* de mai sus] a fost trimisă pentru analiza de difracție de raze X în pulbere (PXRD) și s-a dovedit că este un material cristalin.

Analiza de difracție de raze X în pulbere a fost efectuată utilizând un difractometru BrukerAXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație de cupru (Cu). Fanta de divergență a fost stabilită la 15 mm cu iluminare continuă. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD stabilită la 4,123 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și, respectiv, 40 mA. În plus, a fost folosit detectorul cu dispersie de energie, un filtru de nichel. Datele au fost colectate în goniometrul Teta-Teta la lungimea de undă de Cu de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Teta folosind o dimensiune a pasului de 0,0100 grade și un timp al pasului de 1,0 secundă. Ecranul împotriva împrăștierii a fost stabilit la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un un suport de probă din silicon cu fundal scăzut și au fost rotite la 15 rotații/min în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA Diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea vârfurilor. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost făcute manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual, iar pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost rezolvate sau au fost în concordanță cu zgomotul, nu au fost selectate, O eroare tipică asociată cu poziția vârfului de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2Teta (USP-941).

Un model de difracție reprezentativ a fost observat pentru forma cristalină a **P23** și este furnizat în FIG. 3. O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de grad 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă ≥ 3,0% ale unei PXRD din proba de **P23** cristalin sunt arătate în Tabelul X-P23 de mai jos.

Tabelul X-P23: Lista cu vârf PXRD pentru forma cristalină a **P23**

Unghi (2-teta)	**Intensitate relativă (%)**
8,5	7,2
12,6	4,0
15,7	13,2
16,0	5,9
16,6	37,6
17,0	67,2
17,4	16,6
18,1	34,2
18,5	100,0
19,7	21,8
20,5	5,3
21,2	4,6
Unghi (2-teta)	**Intensitate relativă (%)**
21,9	55,9

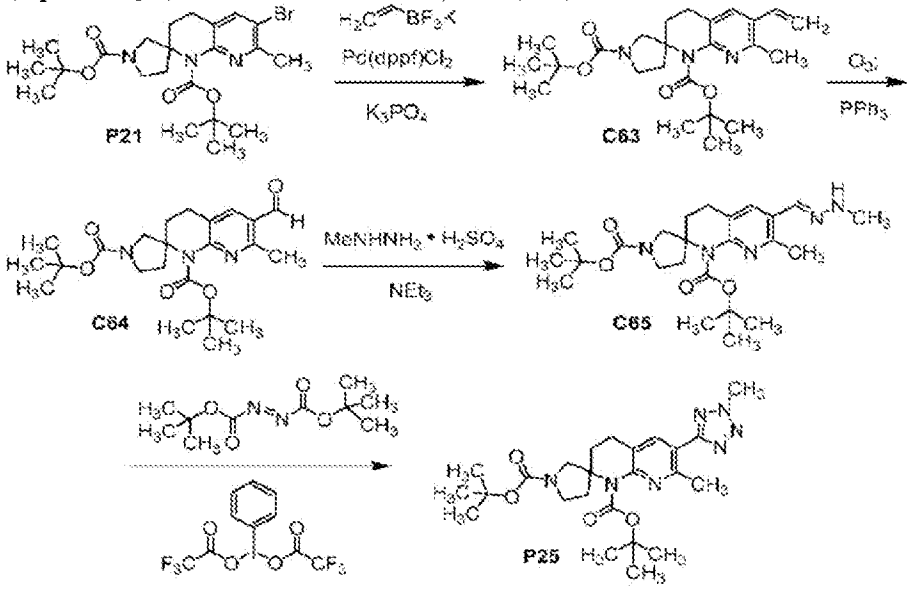
22,1	67,0
22,8	6,4
23,7	22,6
24,3	5,5
25,0	11,0
25,2	3,6
25,5	22,2
26,2	9,2
27,5	11,9
27,9	9,5
28,3	10,8
28,8	25,8
29,5	8,3
30,8	10,8
31,1	4,3
31,5	3,8
31,8	4,4
33,1	9,0
34,0	10,8
34,4	6,6
35,7	6,1
36,5	5,7
37,1	3,2
37,5	4,2
Unghi (2-teta)	**Intensitate relativă (%)**
38,9	16,7
39,6	6,6

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil. În unele alte variante de realizare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină a (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil. În unele alte variante de realizare, forma cristalină a (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, așa cum sunt cele enumerate în Tabelul X-P23.

În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-6-brom-7-metil-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum sunt cele enumerate în Tabelul X-P23. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum sunt cele enumerate în Tabelul X-P23. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin patru (de ex., 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum sunt cele enumerate în Tabelul X-P23. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-6-brom-7-

metil-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere, în mod substanțial, așa cum este arătat în FIG. 3.

Preparatul P25 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1,1'-dicarboxilat de di-terț-butil (P25)



Etapa 1. Sinteza 6-etenil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (C63).

Un amestec de **P21** (15,0 g, 31,1 mmoli), viniltrifluorborat de potasiu (10,4 g, 77,6 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II) (2,27 g, 3,10 mmoli) și fosfat de potasiu (19,8 g, 93,3 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (500 ml) a fost agitat la 95°C timp de 16 ore, după care amestecul de reacție a fost filtrat; filtratul a fost turnat în apă (4 L) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 800 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid.* După ce reziduul a fost combinat cu produsul unei reacții similare efectuate folosind **P21** (5,00 g, 10,4 mmoli), a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține **C63** sub forma unui solid alb. Randament combinat: 17,1 g, 38,9 mmoli, 94%. LCMS *m/z* 430,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,48 (brs, 1H), 6,83 (dd, *J* = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 5,59 (brd, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), [3,90 (d, *J* = 11,0 Hz) și 3,72 (d, *J* = 11,0 Hz), total 1H], 3,64 - 3,41 (m, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 1H), [2,86 - 2,64 (m), 2,62 - 2,39 (m), și 2,16 - 1,72 (m), total 9H], 1,45 (s, 18H).

Etapa 2. Sinteza 6-formil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (C64).

O soluție de **C63** (17,0 g, 39,6 mmoli) în diclormetan (200 mL) a fost răcită la 78 °C și a fost introdus un curent de oxigen îmbogățit cu ozon până când a persistat o culoare albastră. După încă 5 minute, un curent de azot uscat a fost barbotat prin amestecul de reacție până când culoarea albastră a dispărut, după care a fost adăugată trifenilfosfină (20,7 g, 78,9 mmoli). Amestecul rezultat a fost încălzit la 25 °C și a fost agitat timp de 2 ore, moment în care analiza LCMS a indicat prezența lui **C64**: LCMS *m/z* 454,3 $[M+Na^+]$. După ce amestecul de reacție a fost concentrat *în vid,* reziduul a fost purificat folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C64** sub forma unei gume incolore. Randament: 9,98 g, 23,1 mmoli, 58%.

Etapa 3. Sinteza 7-metil-6-[(2-metilhidraziniliden)metil]-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (C65).

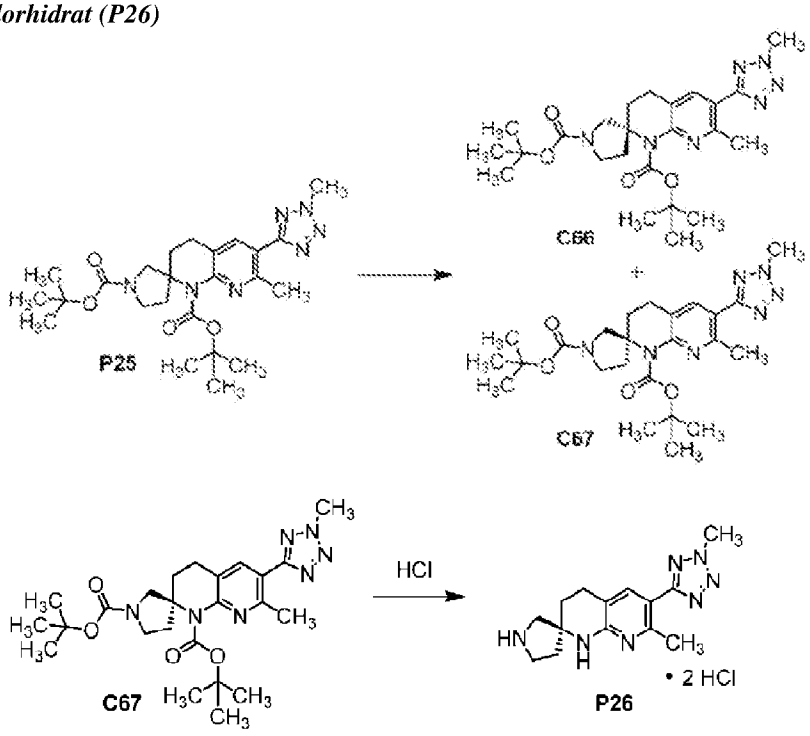
O soluție de sulfat de metilhidrazină (3,20 g, 22,2 mmoli) și trietilamină (7,78 mL, 55,8 mmoli) în metanol (50 mL) a fost agitată la 25 °C timp de 5 minute, după care a fost adăugată o soluție de **C64** (7,98 g, 18,5 mmoli) în metanol (20 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 1 oră, a fost colectat precipitatul prin filtrare pentru a se obține **C65** sub forma unui solid alb. Randament: 7,60 g, 16,5 mmoli, 89%. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Sinteza 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin)-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (P25).

La o soluție de **C65** (6,70 g, 14,6 mmoli) într-un amestec de 2,2,2trifluoretanol (35 mL) și diclormetan (35 mL) a fost adăugat azodicarboxilat de di-*terțbutil* (4,36 g, 18,9 mmoli), urmat de [bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen (33,2 g, 77,2 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 30 de minute, după care a fost turnat în soluție apoasă saturată de sulfit de sodiu (300 ml) și a fost extras cu diclormetan (2 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid*; cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 20% etanol în diclormetan) a furnizat **P25** sub forma unui solid alb. Randament: 2,10 g, 4,32 mmoli, 30%. LCMS *m/z* 508,3 [M+Na$^+$]. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 4,44 (s, 3H), [3,93 (d, *J* = 11,3 Hz) și 3,86 (d, *J* = 11,1 Hz), total 1H], 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,46 - 3,3 (m, 1H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), [2,69 - 2,58 (m) și 2,58 - 2,47 (m), total 1H], 2,15 - 1,88 (m, 3H), 1,48 (br s, 18H).

Preparatul P26

(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidină], sare diclorhidrat (P26)



Etapa 1. Separarea (2R)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (C66) și a (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-9H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1,1'-dicarboxilatului de di-terț-butil (C67).

Separarea lui **P25** (2,37 g, 4,88 mmoli) în diastereomerii săi componenți a fost efectuată utilizând cromatografie de fluid supercritic {Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21,2 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă 9:1 dioxid de carbon/[metanol care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 120 bar}. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **C66**, și diastereomerul care a eluat al doilea a fost denumit **C67**.

C66 a fost izolat sub forma unui solid. Randament: 1,01 g, 2,08 mmoli, 43%. Timp de retenție: 2,68 minute [Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies

Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1,0 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,0 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune:

120 bari].

C67 a fost izolat sub forma unui ulei. Randament: 1,00 g, 2,06 mmoli, 42%.

Timp de retenție: 3,33 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **C66**). Vezi mai jos pentru atribuirea stereochimiei absolute.

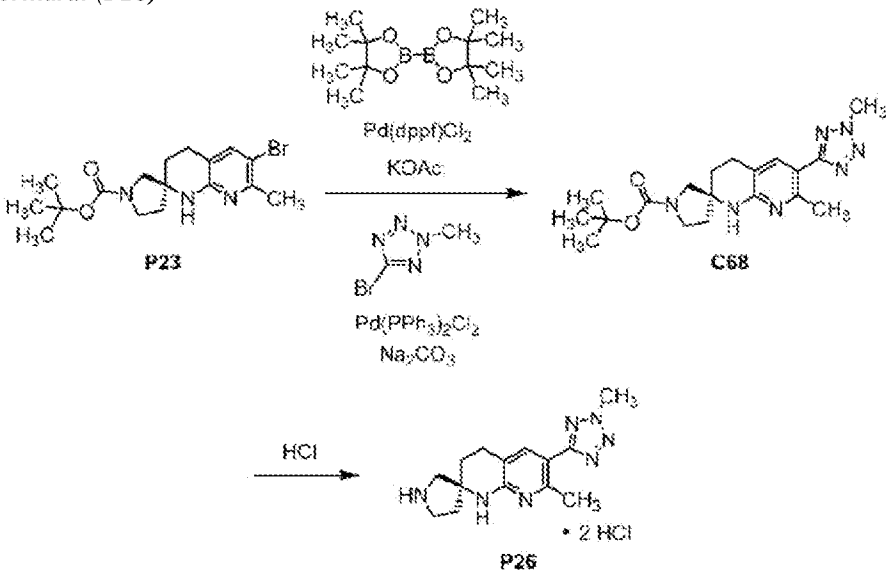
Etapa 2. Sinteza (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (P26).

O soluție de **C67** (150 mg, 0,309 mmoli) într-un amestec de diclormetan (1,0 mL) și 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ol (1,0 mL) a fost tratată cu o soluție de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4 M; 0,309 mL, 1,24 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, analiza LCMS a indicat transformarea în **P26**: LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. Concentrarea amestecului de reacție *în vid* a dat **P26** sub forma unui solid. Randament: 105 mg, 0,293 mmoli, 95%.

Stereochimia absolută indicată a fost stabilită în felul următor. Acest lot de **P26** a fost folosit pentru preparatele **3** și **4** în *Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4.* Corelarea dintre acele loturi de **3** și **4** cu aceiași compuși preparați dintr-un precursor al stereochimiei absolute cunoscute (vezi *Exemplele 3 și 4)* este furnizată în *Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4.*

Preparat alternativ de P26

(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidină], sare diclorhidrat (P26)

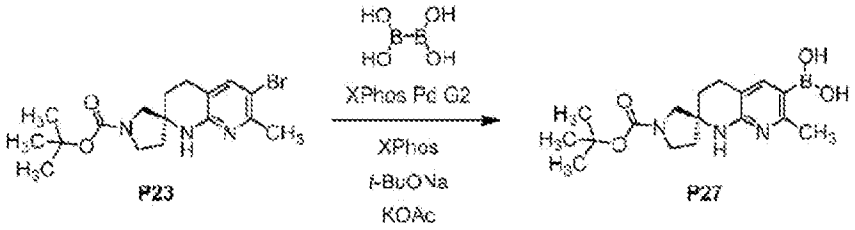


Etapa 1. Sinteza (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de* terț-butil *(C68).

Un amestec de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (299 mg, 1,18 mmoli), **P23** (300 mg, 0,785 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II), complex de diclormetan (32,0 mg, 39,2 μmoli) și acetat de potasiu uscat în cuptor (308 mg, 3,14 mmoli) în 1,4 -dioxan (10 ml) a fost degazat prin barbotare cu azot prin acesta timp de 5 minute. Flaconul de reacție a fost apoi sigilat și încălzit la 100 °C într-un bloc de aluminiu timp de 2 ore, după care a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Au fost adăugate 5brom-2-metil-2*H*-tetrazol (134 mg, 0,822 mmoli), diclorbis(trifenilfosfină)paladiu (II) (27,5 mg, 39,2 μmoli) și o soluție apoasă degazată de carbonat de sodiu (2,0 M; 0,981 mL, 1,96 mmoli), și amestecul de reacție a fost degazat din nou prin barbotare cu azot timp de 5 minute. Acesta a fost apoi agitat la 90°C timp de 18 ore, a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu acetat de etil și a fost filtrat prin pământ de diatomee. Stratul organic al filtratului a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat și concentrat *în vid*; Analiza LCMS a indicat prezența lui **C68**: LCMS *m/z* 386,3 $[M+H]^+$. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 20% până la 50% acetat de etil în heptan) a furnizat **C68** sub forma unui ulei galben-deschis. Randament: 280 mg, 0,726 mmoli, 92%. Acest lot de **C68** a fost folosit în *Exemplele 3 și 4* de mai jos. *Etapa 2. Sinteza (2S)-7-metil-6(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (P26).*

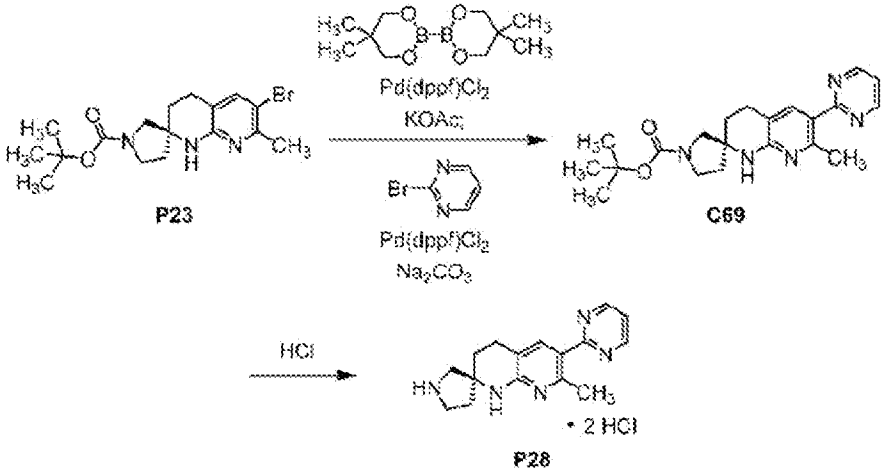
Un amestec de **C68** (185 mg, 0,480 mmoli) și o soluție de acid clorhidric în 2propanol (1,25 M; 1,9 mL, 2,4 mmoli) a fost încălzită la 50°C timp de 1 oră. Concentrarea amestecului de reacție *în vid* a furnizat **P26** sub forma unui solid, care a fost folosit fără purificare suplimentară. Randament: 170 mg, 0,47 mmoli, 98%. ***Preparatul P27***

Acid [(2S)-1'-(terț-butoxicarbonil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin1-6-il]boronic (P27)



Un vas de reacție care conține un amestec de **P23** (19,5 g, 51,0 mmoli), acetat de potasiu (125 g, 127 mmoli), *terț*-butoxid de sodiu (49,0 mg, 0,510 mmoli), clor(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'bifenil)]paladiu(II) [XPhos Pd G2; 401 mg, 0,510 mmoli) și 2-diciclohexilfosfino2',4',6'-triizopropilbifenil (XPhos; 729 mg, 1,53 mmoli) a fost purjat cu azot. Au fost adăugate apoi metanol (200 mL), etan-1,2-diol (20 mL) și tetrahidroxidibor (11,4 g, 127 mmoli), după care a fost barbotat azot prin amestecul de reacție timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost încălzit la o temperatură internă de 50 °C timp de 2 ore, a fost răcit la temperatura camerei și apoi la 0 °C a fost ajustat la pH 14 prin adăugare de soluție apoasă de hidroxid de sodiu (4 M; 80 mL) *{Atenție: degajare de gaze}*. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și a fost filtrat; filtratul a fost concentrat *în vid* și a fost extras de două ori cu *terț-butil* metil eter. Straturile organice combinate au fost apoi extrase cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 M; 2 x 100 ml). Toate straturile apoase au fost combinate, iar amestecul agitat a fost tratat prin picurare cu acid clorhidric (4 M; aproximativ 20 mL) până când solidele au precipitat (acest lucru a avut loc la un pH de aproximativ 9). După ce amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 30 de minute, acesta a fost extras de patru ori cu acetat de etil. Straturile combinate de acetat de etil au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid* pentru a furniza **P27** sub forma unei pulberi galben-deschis. Randament: 12,5 g, 36,0 mmoli, 71%. LCMS *m/z* 348,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), vârfuri caracteristice: δ 7,74 (br s, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12 - 1,83 (m, 4H), [1,47 (s) și 1,46 (s), total 9H].

Preparatul P28 (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină], sare diclorhidrat (P28)



Etapa 1. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro(1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil (C69).

Azot a fost barbotat printr-un amestec de acetat de potasiu uscat în cuptor (2,07 g, 21,1 mmoli), **P23** (material din *Preparatele P23 și P24*; 2,02 g, 5,28 mmoli), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (1,79 g, 7,92 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II), complex de diclormetan (216 mg, 0,264 mmoli) în 1,4-dioxan (20 mL) timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit întrun bloc de aluminiu la 105 °C timp de 2 ore, după care a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi a fost tratat cu 2-brompirimidină (840 mg, 5,28 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II) suplimentar, complex de diclormetan (216 mg, 0,264 mmoli) și soluție apoasă de carbonat de sodiu (2,0 M; 7,93 mL, 15,9 mmoli). După ce acest amestec de reacție a fost barbotat cu azot, a fost încălzit la 100 °C timp de 18 ore, moment în care analiza LCMS a indicat transformarea în **C69**: LCMS *m/z* 382,4 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost împărțit între soluție apoasă de clorură de amoniu și acetat de etil și apoi întregul amestec a fost filtrat printr-un strat de pământ de diatomee. Filtrul a fost clătit, atât cu apă, cât și cu acetat de etil, iar stratul apos al filtratului combinat a fost extras cu acetat de etil (2 x 30 mL). După ce toate straturile organice au fost combinate, acestea au fost spălate succesiv cu apă (100 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate și concentrate în vid. Reziduul (2,9 g) a fost dizolvat în acetat de etil (10 ml) și a fost tratat cu SiliaMetS Thiol (SiliCycle, R51030B; 2 g); amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 10 minute și apoi a fost răcit la temperatura camerei. Filtrarea printr-un strat de pământ de diatomee a furnizat un filtrat, care a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține **C69** sub forma unei gume brune (2 g). Acest material a fost folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară.

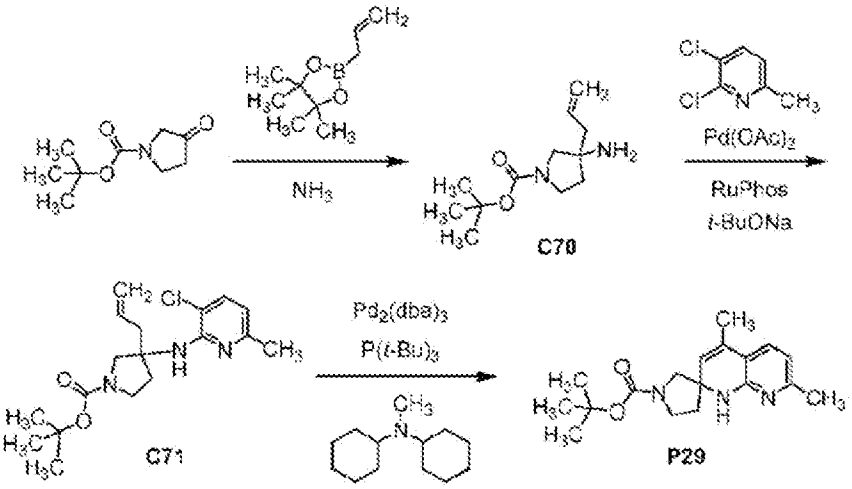
Etapa 2. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (P28).

O soluție de acid clorhidric a fost preparată prin adăugare lentă de clorură de acetil (1,50 mL, 21,1 mmoli) la 2-propanol (4 mL). Într-un balon separat, **C69** (din etapa anterioară; 2 g; ≤5,28 mmoli) a fost dizolvat într-un amestec de acetat de propan-2-il (15 mL) și 2-propanol (15 mL); acest lucru a necesitat încălzire la 50 °C. Odată ce a fost obținută o soluție, soluție de acid clorhidric a fost adăugată lent la acesta, și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore, apoi a fost lăsat să se răcească lent la temperatura camerei în timp ce este agitat; agitarea a fost continuată la temperatura camerei timp de 18 ore. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare în vid sub azot, furnizând **P28** sub forma unui solid higroscopic. Randament: 750 mg, 2,12 mmoli, 40% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 282,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 2H).

Stereochimia absolută indicată a fost atribuită pe baza transformării acestui lot de **P28** la Exemplul 14; stereochimia absolută a lui **14** a fost stabilită prin analiza cu raze X a unui monocristal (vezi *Exemplul 14* de mai jos).

Preparatul P29

4,7-dimetil-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil (P29)



Etapa 1. Sinteza 3-amino-3-(prop-2-en-1-il)pirolidin-1-carboxilatului de* terț-butil *(C70).

Un amestec de 3-oxopirolidin-1-carboxilat de terț-butil (500 mg, 2,70 mmoli) și o soluție de amoniac în metanol (7 M; 3,9 ml, 27 mmoli) a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. La acesta a fost adăugată apoi, prin picurare, o soluție de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-2-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolan (907 mg, 5,40 mmoli) în metanol, iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Substanțele volatile au fost îndepărtate *în vid,* iar reziduul a fost supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) pentru a furniza **C70**. Randament: 200 mg, 0,884 mmoli, 33%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 5,91 - 5,76 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,15 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,08 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

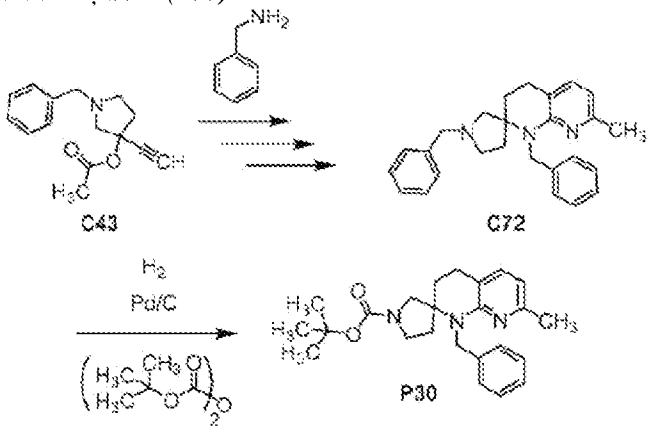
Etapa 2. Sinteza 3-[(3-clor-6-metilpiridin-2-il)amino]-3-(prop-2-en-1-il)pirolidin-1carboxilatului de* terț-*butil (C71).

Un flacon care conține un amestec de 2,3-diclor-6-metilpiridină (100 mg, 0,617 mmoli), **C70** (168 mg, 0,742 mmoli), acetat de paladiu (II) (6,93 mg, 30,9 μmoli), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (RuPhos; 28,8 mg, 61,7 μmoli) și *terț*-butoxid de sodiu (119 mg, 1,24 mmoli) în 1,4-dioxan (8 ml) a fost barbotat cu azot, a fost sigilat și a fost încălzit la 80°C peste noapte. Analiza LCMS a indicat transformarea în **C71**: LCMS *m/z* 352,3 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$, după care amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost împărțit între apă și diclormetan. Stratul apos a fost extras cu diclormetan și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate, concentrate în *vid,* și au fost supuse cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% acetat de etil în heptan) pentru a furniza **C71** sub forma unui ulei care s-a solidificat la ședere. Randament: 121 mg, 0,344 mmoli, 56%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 5,82 - 5,68 (m, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), [3,62 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 11,6 Hz), 3,56 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 11,4 Hz), și 3,54 - 3,36 (m), total 3H], 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (br s, 9H).

Etapa 3. Sinteza 4,7-dimetil-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin-1'-carboxilatului de* terț-*butil (P29).

Un amestec de **C71** (40 mg, 0,11 mmoli), tris(dibenzilidenacetonă)dipala- diu(0) (5,20 mg, 5,68 μmoli), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamină (111 mg, 0,568 mmoli) și tri-*terț*-butilfosfină (1,15 mg, 5,68 μmoli) in *N,N*-dimetilformamidă (1,0 ml) a fost degazat și apoi a fost încălzit la 80 °C timp de 2 ore. Căldura a fost crescută la 120 °C, iar amestecul de reacție a fost menținut la acea temperatură timp de 3 zile. Analiza LCMS a indicat transformarea în **P29**: LCMS *m/z* 316,3 $[M+H]^+$. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, acesta a fost împărțit între acetat de etil și apă, iar stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate și concentrate *în vid*; cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan) a dat **P29**. Randament: 30 mg, 95 μmoli, 86%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*), vârfuri caracteristice: δ 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,06 - 4,99 (br s, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), [1,96 (s) și 1,96 (s), total 3H], [1,46 (s) și 1,44 (s), total 9H].

Preparatul P30 1-benzil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de* terț-butil *(P30)



Etapa 1. Sinteza 1,1'-dibenzil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidinei] (C72).

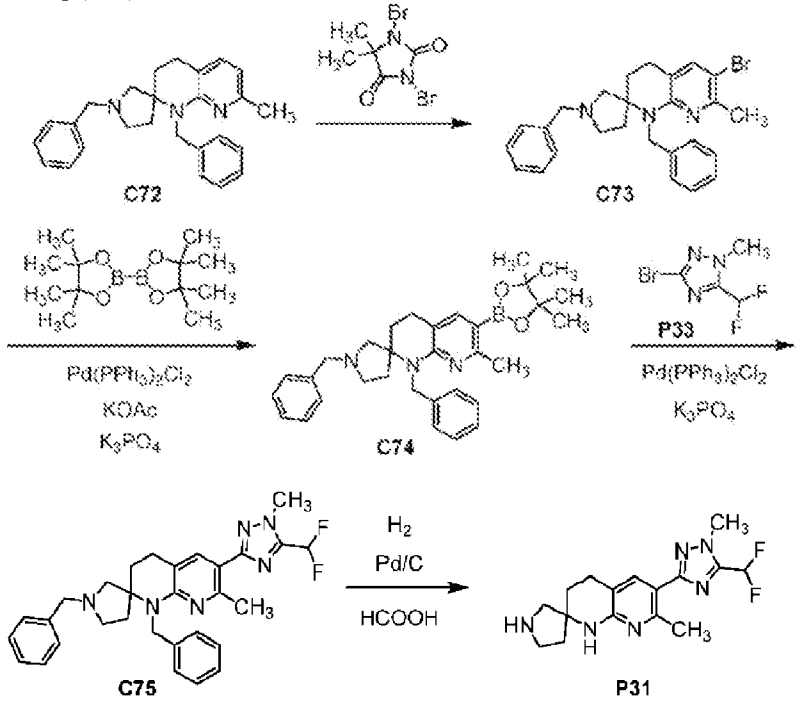
Transformarea lui **C43** în **C72** a fost realizată folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C47** din **C43** din *Preparatele P17 și P18*, prin utilizarea 1-fenilmetanaminei în locul 1-(4-metoxifenil)metanaminei. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a furnizat **C72**. Randament pentru etapa de ciclizare pentru a furniza **C72**: 580 mg, 1,51 mmoli, 69%.

Etapa 2. Sinteza 1-benzil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-carboxilatului de* terț-butil *(P30).

Un amestec de **C72** (550 mg, 1,43 mmoli), paladiu pe cărbune (50 mg, 0,143 mmoli) și dicarbonat de di-*terț-butil* (376 mg, 1,72 mmoli) în metanol (20 ml) a fost hidrogenat peste noapte la 75 psi. Amestecul de reacție a fost filtrat prin pământ de diatomee și filtratul a fost concentrat *în vid*; cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan) a furnizat **P30** sub forma unui semisolid alb. Randament: 482 mg, 1,22 mmoli, 85%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,29 - 7,07 (m, 6H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,15 - 4,99 (m, 1H), 4,97 - 4,78 (m, 1H), 3,58 - 3,19 (m, 4H), 2,87 - 2,71 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), [1,45 (s) și 1,43 (s), total 9H].

Preparatul P31

6-[5-(Difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidină] (P31)



Etapa 1. Sinteza 1,1'-dibenzil-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidinei] (C73).

1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (532 mg, 1,86 mmoli) a fost adăugată în porţii la o soluţie la 0°C de **C72** (1,19 g, 3,10 mmoli) în diclormetan (16 mL). Analiza LCMS după 1 oră a indicat transformarea în **C73**: LCMS *m/z* 462,2 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. Amestecul de reacţie a fost diluat cu diclormetan (20 ml), a fost spălat succesiv cu soluţie apoasă saturată de sulfit de sodiu, soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat şi concentrat în *vid*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% acetat de etil în heptan) a dat **C73** sub forma unui ulei. Randament: 980 mg, 2,12 mmoli, 68%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,32 - 7,12 (m, 11H, presupus; parţial ascuns de către vârful de solvent), 5,03 (cvartet AB, J_{AB} = 16,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$= 26,6 Hz, 2H), 3,54 (cvartet AB, J_{AB}= 13,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41,8 Hz, 2H), 2,93 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 8,5, 8,5, 3,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 13,4, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 1,99 (ddd, *J* = 13,7, 8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,81 (ddd, *J* = 13,4, 7,3, 3,5 Hz, 1H).

Etapa 2. Sinteza 1,1'-dibenzil-7-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei] (C74).

Un flacon de reacţie a fost încărcat cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2dioxaborolan (148 mg, 0,583 mmoli), **C73** (180 mg, 0,389 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II), complex de diclormetan (31,8 mg, 38,9 μmoli) şi acetat de potasiu uscat în cuptor (153 mg, 1,56 mmoli) în 1,4 - dioxan (5 ml). Prin amestecul de reacţie a fost barbotat azot timp de 5 minute, după care flaconul a fost sigilat şi a fost încălzit la 100 °C într-un bloc de aluminiu timp de 2 ore. Analiza LCMS a indicat prezenţa **C74**: LCMS *m/z* 510,4 $[M+H]^+$. După ce amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu acetat de etil şi a fost filtrat printr-un strat de pământ de diatomee. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a furniza **C74**, care a fost folosit direct în etapa următoare.

Etapa 3. Sinteza 1,1'-dibenzil-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei) (C75).

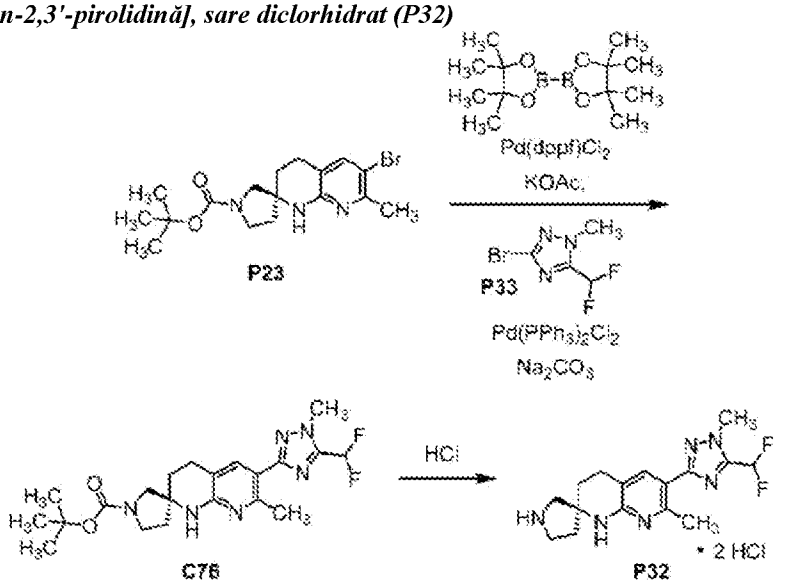
Diclorbis(trifenilfosfină)paladiu(II) (5,24 mg, 7,46 μmoli), o soluţie apoasă de fosfat de potasiu (2,0 M; 0,466 mL, 0,932 mmoli) şi 3-brom-5-(difluormetil)-1-metil1*H*-1,2,4-triazol (**P33**; 79,1 mg, 0,373 mmoli) au fost adăugate la o soluţie de **C74** (din etapa anterioară; ≤0,389 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL). După ce amestecul de reacţie a fost barbotat cu azot, vasul de reacţie a fost sigilat şi a fost încălzit la 70 °C într-un bloc de aluminiu timp de 1 oră. Temperatura a fost apoi crescută la 100 °C şi încălzirea a fost continuată peste noapte. Au fost adăugat din nou 3-brom-5-(difluormetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**; 79,1 mg, 0,373 mmoli) şi a fost realizată încălzirea timp de încă 6 ore, după care amestecul de reacţie a fost răcit şi a fost împărţit între acetat de etil şi apă. Stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil, şi straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan) a furnizat **C75**. Randament: 105 mg, 0,204 mmoli, 52% pe parcursul a 2 etape. LCMS *m/z* 515,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,69 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 9H, presupus; parţial ascuns de către vârful de solvent), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,85 (t, J_{HF} = 52,6 Hz, 1H), 5,14 (cvartet AB, J_{AB}= 16,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,6 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (cvartet AB, J_{AB}= 13,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,8 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 13,5, 8,3, 8,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,84 (ddd, *J* = 13,4, 7,3, 3,4 Hz, 1H).

Etapa 4. Sinteza 6-(5-(difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei] (P31).

Paladiu pe cărbune (10%, umezit cu apă; 20 mg) a fost adăugat la o soluţie de **C75** (105 mg, 0,204 mmoli) în metanol (5 mL) care conţine o picătură de acid formic, iar amestecul rezultat a fost hidrogenat peste noapte la temperatura camerei şi 70 psi. După filtrare, filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a furniza **P31** sub forma unui solid galben-deschis. Randament: 63 mg, 0,19 mmoli, 93%. LCMS *m/z* 335,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,20 (s, 1H), 6,86 (t, J_{HF} = 52,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,78 - 3,51 (m, 3H), 3,41 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,01 (m, 2H).

Preparatul P32

(2S)-6-[5-(Difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină], sare diclorhidrat (P32)



Etapa 1. Sinteza (2S)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de* terț-butil *(C76).

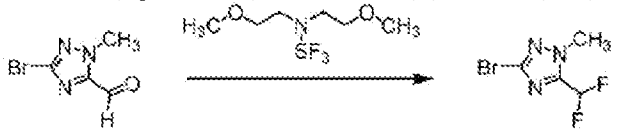
Folosind metoda descrisă pentru sinteza lui C68 din **P23** în *Preparatul alternativ de* **P26, P23** (220 mg, 0,575 mmoli) și 3-brom-5-(difluormetil)-1-metil-1*H*1,2,4-triazol (**P33**;128 mg, 0,604 mmoli) au fost folosite pentru prepararea lui **C76**. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 20% până la 50% acetat de etil în heptan) a dat **C76** sub forma unui solid alb. Randament: 110 mg, 0,253 mmoli, 44%.

LCMS *m/z* 435,4 $[M+H]^+$.

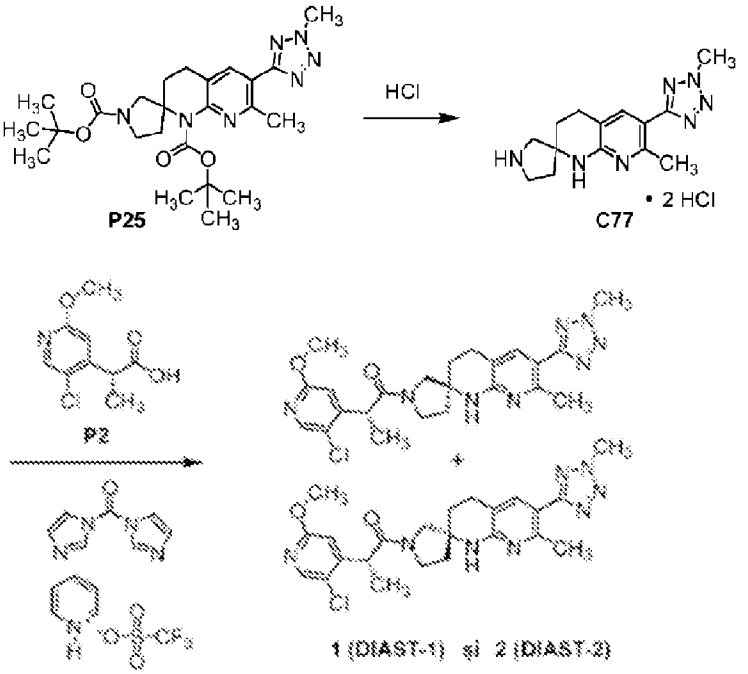
Etapa 2. Sinteza (2S)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (P32).

Un amestec de **C76** (110 mg, 0,253 mmoli) într-o soluție de acid clorhidric în 2-propanol (1,25 M, 1,0 mL, 1,2 mmoli) a fost încălzit la 50 °C timp de 1 oră. Analiza LCMS a indicat formarea de **P32**: LCMS *m/z* 335,3 $[M+H]^+$. Concentrarea *în vid* a dat **P32** sub forma unui solid. Randament: 74 mg, 0,182 mmoli, 72%. ***Preparatul P33***

3-brom-5-(difluormetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (P33)



Trifluorură de [bis(2-metoxietil)amino]sulf (47,0 mL, 255 mmoli) a fost adăugată prin picurare la un amestec la 0 °C de 3-brom-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5carbaldehidă (24,2 g, 127 mmoli) în diclormetan (400 mL); amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20°C și a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. După adăugare prin picurare de soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 300 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 50% până la 70% diclormetan în eter de petrol) a dat 3-brom-5-(difluormetil)-1-metil-1*H*1,2,4-triazol (**P33**) sub forma unui ulei galben-deschis (17,7 g). Acest material a fost combinat cu produsul unei reacții similare efectuate folosind 3-brom-1-metil-1*H*-1,2,4triazol-5-carbaldehidă (12,0 g, 63,2 mmoli); concentrarea la presiune redusă a furnizat **P33** sub forma unui solid alb. Randament combinat: 25,2 g, 119 mmoli, 63%. LCMS *m/z* 212 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,06 (t, J_{HF} = 52,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). ***Exemplele 1 și 2 (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1 (1) și (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2 (2)***



Etapa 1. Sinteza 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (C77).

O soluţie de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4,0 M; 0,587 mL, 2,35 mmoli) a fost adăugată la o soluţie de **P25** (285 mg, 0,587 mmoli) într-un amestec de diclormetan (1 mL) şi 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ol (1 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, analiza LCMS a indicat prezenţa lui **C77**: LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. Îndepărtarea substanţelor volatile *în vid* a dat **C77** sub forma unui solid alb. Randament: 210 mg, 0,586 mmoli, cantitativ. ***Etapa 2. Sinteza (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2Htetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1 (1) şi a (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2Htetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei, DIAST-2 (2).***

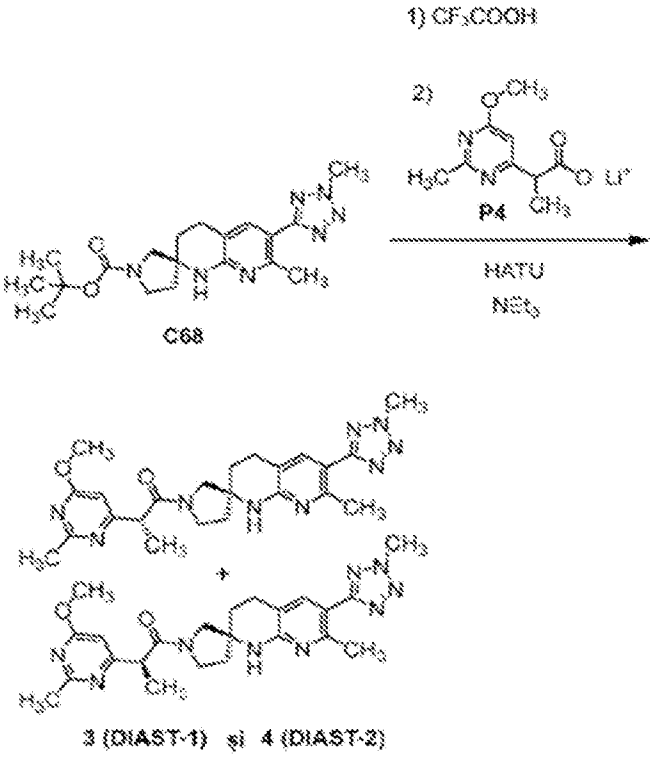
La o soluţie de **P2** (65,7 mg, 0,305 mmoli) în acetonitril (1 mL) a fost adăugat trifluormetansulfonat de piridiniu (140 mg, 0,611 mmoli) şi amestecul a fost agitat până a fost o soluţie. A fost adăugat într-o porţie 1,1'-carbonildiimidazol (49,4 mg, 0,305 mmoli), iar amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute, după care a fost introdusă o soluţie de **C77** (104 mg, 0,290 mmoli) în acetonitril (2 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, acesta a fost diluat cu soluţie apoasă de clorură de amoniu şi amestecul rezultat a fost extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 20% până la 100% acetat de etil în heptan) a dat un amestec de **1** şi **2** sub forma unui solid alb (105 mg), LCMS *m/z* 483,3 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. Separarea diastereomerilor a fost efectuată prin cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă 85:15 dioxid de carbon/(0,2% hidroxid de amoniu în metanol); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]; primul diastereomer care a eluat a fost denumit **1** {(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7meiil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1}, şi diastereomerul care a eluat al doilea, **2** {(2*R*)-2-(5-clor2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2}.

1 - Randament: 7,2 mg, 15 µmoli, 5%. LCMS *m/z* 483,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,15 (s) şi 8,14 (s), total 1H], [7,87 (s) şi 7,83 (s), total 1H], [6,81 (s) şi 6,75 (s), total 1H], [4,39 (s) şi 4,39 (s), total 3H], [4,31 (q, *J* = 6,8 Hz) şi 4,22 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], 3,90 (s, 3H), [3,9 - 3,81 (m) şi 3,76 - 3,52 (m), total 3H], [3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz) şi 3,35 (d, *J* = 10,7 Hz), total 1H], [2,93 - 2,72 (m) şi 2,6 - 2,46 (m), total 2H], [2,60 (s) şi 2,58 (s), total 3H], 2,16 - 1,84 (m, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), [1,43 (d, *J* = 6,8 Hz) şi 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]. Timp de retenţie: 2,32 minute [Condiţii analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă 3:2 dioxid de carbon/(0,2% hidroxid de amoniu în metanol); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

2 - Randament: 7,9 mg, 16 μmoli, 6%. LCMS *m/z* 483,2 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 2,53 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **1**).

Exemplele 3 și 4

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1-onă, DIAST-1 (3) și 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2 (4)



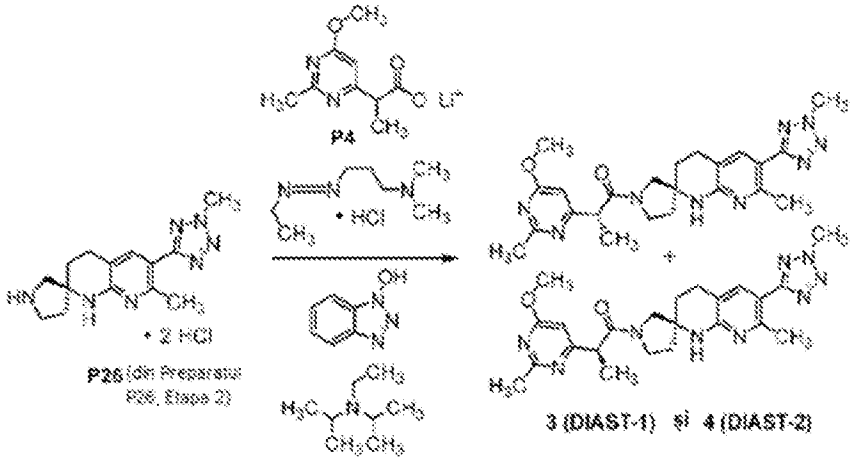
Acid trifluoracetic (2 mL) a fost adăugat la o soluție de **C68** (280 mg, 0,726 mmoli) în diclormetan (10 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi a fost concentrat *în vid* și a fost evaporat de două ori cu acetat de etil pentru a se obține materialul deprotejat sub forma unui ulei maro închis (200 mg), LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. O porție din acest ulei (35 mg) și **P4** (24,9 mg, 0,123 mmoli) au fost dizolvate în diclormetan (3 mL) și au fost tratate cu *O*-(7azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-hexafluorfosfat de tetrametiluroniu (HATU; 70,0 mg, 0,184 mmoli) și trietilamină (51,3 μL, 0,368 mmoli), urmate de *N*,*N*-dimetilformamidă (2 picături) pentru a ajuta la solubilitate. După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, a fost diluat cu diclormetan, a fost spălat succesiv cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost filtrat, uscat și concentrat la presiune redusă. Separarea diastereomerilor componenți a fost efectuată utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: dioxid de carbon 7:3/(0,5% hidroxid de amoniu în metanol); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]; primul diastereomer care a eluat a fost denumit 3{2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1} și diastereomerul care a eluat al doilea, **4** {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2}.

3 - Randament: 3,1 mg, 6,7 μmoli, 5%. LCMS *m/z* 464,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,86 (s) și 7,85 (s), total 1H], [6,65 (s) și 6,61 (s), total 1H], [4,39 (s) și 4,39 (s), total 3H], [4,05 (q, *J* = 7,0 Hz), 4,01 - 3,89 (m), 3,88 - 3,55 (m), 3,59 (s), și 3,53 (s), total 5H], [3,98 (s) și 3,96 (s), total 3H], 2,95 - 2,75 (m, 2H), [2,60 (s), 2,58 (s), și 2,55 (s), total 6H], 2,19 - 1,71 (m, 4H), [1,46 (d, *J* = 7,1 Hz) și 1,44 (d, *J*= 7,1 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 2,47 minute [Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: dioxid de carbon 65:35 / (metanol care conține 0,5% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

4 - Randament: 3,6 mg, 7,8 μmoli, 6%. LCMS *m/z* 486,3 $[M+Na^+]$. Timp de retenție: 2,92 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **3**).

Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2)S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1 (3) și 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2 (4)



O soluție de **P26** (material din *Preparatul P26*; 105 mg, 0,293 mmoli), **P4** (69,0 mg, 0,352 mmoli), clorhidrat de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3etilcarbodiimidă (EDCI; 169 mg, 0,882 mmoli), 1*H*-benzotriazol-1-ol (119 mg, 0,881 mmoli) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (0,255 mL, 1,46 mmoli) în N,N-dimetilformamidă (3 mL) a fost agitată la 25°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu apă (40 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a fost urmată de separarea celor doi diastereomeri utilizând cromatografia de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon/(2-propanol care conține 0,2% propan-2-amină); Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **3** {2-(6metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1}, și diastereomerul care a eluat al doilea, **4** {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2}.

3 - Randament: 30 mg, 65 µmoli, 22%. LCMS *m/z* 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,86 (s) și 7,84 (s), total 1H], [6,65 (s) și 6,61 (s), total 1H], [4,39 (s) și 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, *J* = 7,0 Hz), 4,00 - 3,89 (m), 3,88 - 3,60 (m), 3,59 (s), și 3,53 (s), total 5H], [3,97 (s) și 3,96 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) și 2,67 - 2,59 (m), total 2H], [2,60 (s), 2,58 (s), și 2,55 (s), total 6H], [2,16 - 2,06 (m) și 2,06 - 1,71 (m), total 4H], [1,46 (d, J = 7,1 Hz) și 1,44 (d, J = 7,1 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 4,92 minute (Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: 2-propanol care conține 0,2% propan-2-amină; Gradient: 5 % B pentru 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 minute; Debit: 3,0 ml/minut: 120 bari);

4 - Randament: 30 mg, 65 µmoli, 22%. LCMS *m/z* 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,85 (s, 1H), [6,62 (s) și 6,59 (s), total 1H], [4,40 (s) și 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, *J* = 7,1 Hz), 3,98 - 3,85 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,58 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,6 Hz), și 3,55 - 3,48 (m), total 5H], [3,96 (s) și 3,91 (s), total 3H], 2,92 - 2,76 (m, 2H), [2,59 (s), 2,57 (s), 2,58 (s), și 2,37 (s), total 6H], [2,21 - 2,09 (m), 2,08 - 2,01 (m), și 2,01 - 1,78 (m), total 4H], [1,47 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 5,05 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru 3).

Atribuirea celor doi diastereomeri ca **3** și **4** a fost realizată pe baza asemănării spectrelor ^{1}H RMN ale acestui enantiomer care a eluat primul (**3**) cu proba de **3** din *Exemplele 3 și 4* de mai sus. A fost asigurat un sprijin suplimentar prin compararea timpului de retenție cromatografic pentru acest lot de **3** cu cel al produsele din *Exemple 3 și 4* de mai sus:

Timp de retenție al lui **3** din *Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4:* 2,28 minute

Timp de retenție al lui **3** din *Exemplele 3 și 4*: 2,46 minute

Timp de retenție al lui **4** din *Exemplele 3 și 4:* 2,91 minute

Aceste analize au fost efectuate folosind aceeași metodă analitică: [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă: dioxid de carbon 65:35 / (metanol care conține 0,5% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Activitatea biologică (K_i) a

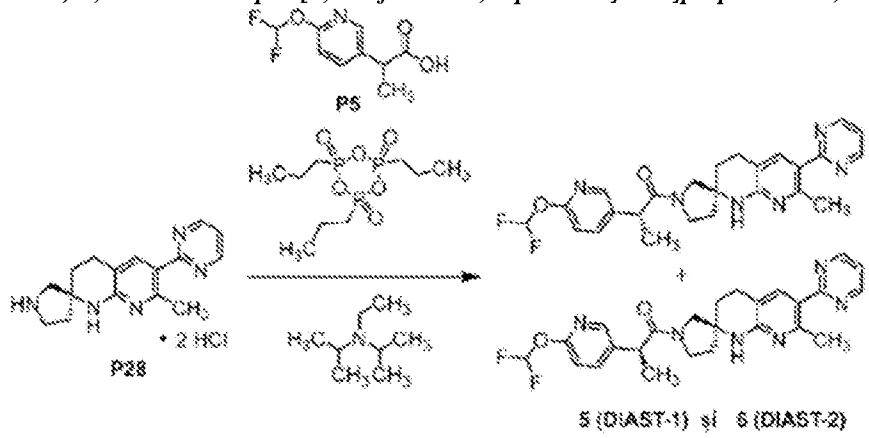
exemplelor respective din aceste două experimente a fost, de asemenea, în concordanță cu atribuirile date (date din loturi individuale care sunt rezumate în Tabelul 2):

Exemplul 3 din *Exemplele 3 și 4*: 0,36 nM

Exemplul 3 din *Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4*: 1,2 nM

Exemplul 4 din *Exemplele 3 și 4*: 25 nM

Exemplul 4 din *Sinteza alternativă a exemplelor 3 și 4*: 34 nM ***Exemplele 5 şi 6 2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1 (5) și 2-[6(Difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2 (6)***



Un amestec de **P28** (50 mg, 0,14 mmoli), **P5** (30,6 mg, 0,141 mmoli), *N,N*diizopropiletilamină (0,12 mL, 0,69 mmoli) și 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6trioxatrifosfinan 2,4,6-trioxid (soluție 50% în acetat de etil; 0,25 mL, 0,42 mmoli) în diclormetan (10 mL) a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore, după care a fost diluat cu apă (20 mL) și a fost extras cu diclormetan (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (30 ml) şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (30 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate şi concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a dat un amestec de **5** și **6**; acești diastereomeri au fost separați utilizând HPLC în fază inversă (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IE; 50 × 250 mm; 10 µm; Fază mobilă: 95:5 etanol/acetonitril;

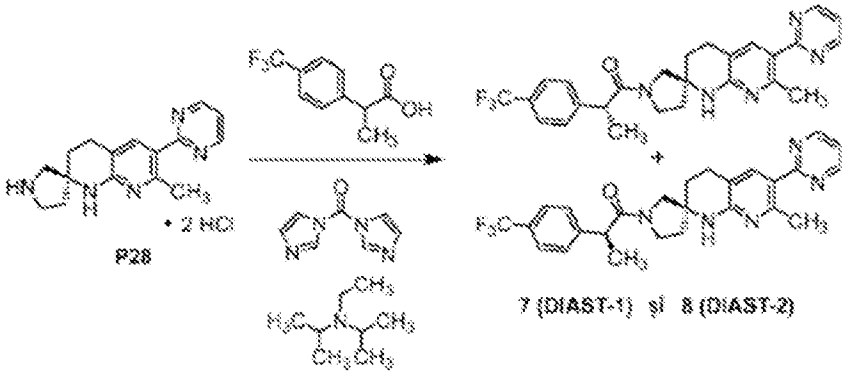
Debit: 60 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **5** {2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1}, și diastereomerul care a eluat al doilea a fost denumit **6** {2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2}; ambii au fost izolați sub forma unor solide albe.

5 - Randament: 10 mg, 21 µmoli, 15%. LCMS *m/z* 481,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,19 (d, *J* = 2,5 Hz) și 8,12 (d, *J* = 2,5 Hz), total 1H], 7,88 - 7,76 (m, 2H), [7,52 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) și 7,43 (t, J_{HF} = 73,1 Hz), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,96 (d, *J* = 8,5 Hz) și 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz), total 1H], [4,07 (q, *J* = 6,9 Hz), 4,03 - 3,91 (m), 3,74 - 3,63 (m), 3,60 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,1 Hz), 3,58 - 3,51 (m), 3,44 (d, *J* = 12,4 Hz) și 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), total 5H], 2,92 - 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,22 - 2,10 (m), 2,08 - 1,93 (m) și 1,93 - 1,77 (m), total 4H], [1,46 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 7,12 minute (Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AYH; 4,6 × 250 mm; Fază mobilă: 95:5:0,1 etanol / acetonitril / dietilamină; Debit: 0,6 mL/minut).

6 - Randament: 9,8 mg, 20 µmoli, 14%. LCMS *m/z* 481,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,21 (d, *J* = 2,5 Hz) și 8,16 (d, *J* = 2,5 Hz), total 1H], 7,90 - 7,78 (m, 2H), [7,54 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) și 7,53 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,98 (d, *J* = 8,5 Hz) și 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz), total 1H], [4,08 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,00 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,95 - 3,87 (m), 3,78 - 3,54 (m), 3,51 (cvartet AB, J_{AB}= 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,2 Hz), și 3,39 (d, *J* = 10,7 Hz), total 4H], [2,94 - 2,71 (m) și 2,62 - 2,49 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,16 - 2,04 (m) și 2,02 - 1,84 (m), total 3H], 1,78 - 1,70 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 10,66 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru 5).

Exemplele 7 și 8

1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1 (7) şi 1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-2 (8)



1,1'-carbonildiimidazol (323 mg, 1,48 mmoli) a fost adăugat în porţii la o soluţie de acid 2-[4-(trifluormetil)fenil]propanoic (323 mg, 1,48 mmoli) în acetonitril (5 mL). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute, a fost adăugat un amestec de **P28** (500 mg, 1,41 mmoli) şi *N,N*diizopropiletilamină (0,504 mL, 2,89 mmoli) în acetonitril (2 mL). Agitarea a fost continuată la temperatura camerei timp de 18 ore, după care amestecul de reacţie a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate în vid. Reziduul a fost separat în diastereomerii săi componenţi prin cromatografie de fluid supercritic

{Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă 85:15 dioxid de carbon/[metanol care conţine 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bar}. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **7** {1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1} şi diastereomerul care a eluat al doilea a fost denumit **8** {1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-2}; ambii au fost izolaţi sub formă de solide.

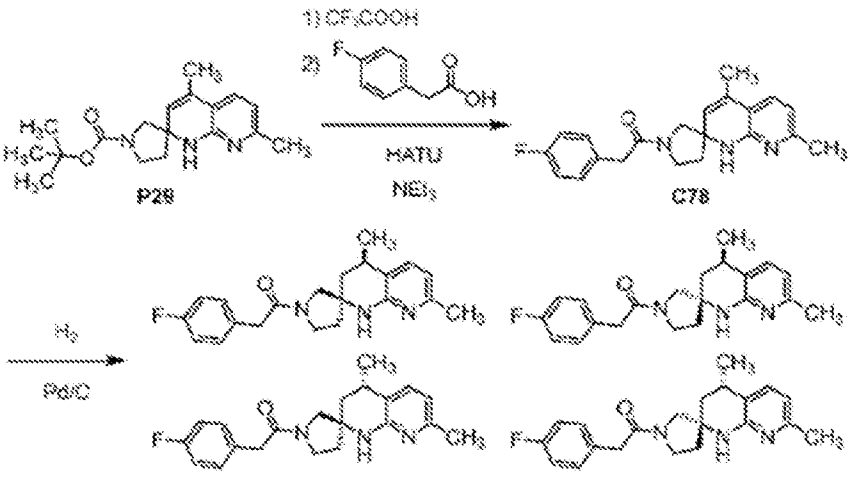
7 - Randament: 250 mg, 0,519 mmoli, 37%. LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,80 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 8,79 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,83 (s) şi 7,75 (s), total 1H], 7,68 - 7,62 (m, 2H), [7,54 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,1 Hz) şi 7,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,1 Hz), total 2H], [7,28 (t, *J* = 4,9 Hz) şi 7,28 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,10 (q, *J* = 6,9 Hz) şi 4,00 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,92 - 3,83 (m) şi 3,71 (ddd, *J* = 12,5, 8,5, 6,2 Hz), total 1H], [3,62 - 3,46 (m), 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), şi 3,26 (d, *J* = 10,7 Hz), total 3H], [2,91 - 2,75 (m), 2,68 - 2,58 (m), şi 2,35 - 2,25 (m), total 2H], [2,56 (s) şi 2,53 (s), total 3H], [2,13 - 1,99 (m) şi 1,99 - 1,81 (m), total 3H], 1,66 - 1,58 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) şi 1,42 (d, *J*= 6,9 Hz), total 3H]. Timp de retenţie: 4,28 minute [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conţine 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1,0 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,0 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

8 - Randament: 260 mg, 0,540 mmoli, 38%. LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,80 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 8,79 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,82 (s) şi 7,81 (s), total 1H], [7,64 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,1 Hz) şi 7,57 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,2 Hz), total 2H], [7,52 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,1 Hz) şi 7,47 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,2 Hz), total 2H], [7,29 (t, *J* = 4,9 Hz) şi 7,28 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,09 (q, *J* = 6,9 Hz) şi 4,03 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,96 - 3,87 (m) şi 3,46 - 3,37 (m), total 1H], [3,73 - 3,63 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB}= 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 62,6 Hz), şi 3,27 (d, *J* = 10,6 Hz), total 3H]. 2,90 - 2,71 (m, 2H), [2,57 (s) şi 2,53 (s), total 3H], [2,15 - 2,05 (m), 2,04 - 1,90 (m), şi 1,89 - 1,70 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) şi 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]. Timp de retenţie: 4,74 minute (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **7**).

Exemplele 9, 10, 11 şi 12

1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-1 (9), 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-2 (10), 1-(4,7dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-

1-onă, DIAST-3 (11) şi 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-4 (12)



Etapa 1. Sinteza 1-(4,7-dimetil-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onei (C78).

Acid trifluoracetic (0,5 ml) a fost adăugat la o soluție de **P29** (30 mg, 95 μmoli) în diclormetan (3 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După îndepărtarea substanțelor volatile prin concentrare *în vid,* reziduul a fost co-evaporat de două ori cu acetat de etil și heptan, apoi a fost dizolvat în diclormetan (5 ml). La această soluție au fost adăugate trietilamină (13,3 μL, 95,4 μmoli), acid (4-fluorfenil)acetic (14,7 mg, 95,4 μmoli) și O-(7azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-hexafluorfosfat de tetrametiluroniu (HATU; 36,2 mg, 95,2 μmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, acesta a fost concentrat *în vid* și a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan), pentru a se obține **C78** sub forma unei pulberi alb murdar. Randament: 34 mg, cantitativ.

LCMS *m/z* 352,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Sinteza 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei, DIAST-1 (9), a 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin)-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei, DIAST-2 (10), a 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onei, DIAST-3 (11) și a 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei, DIAST-4 (12).

O soluție de **C78** (22 mg, 63 μmoli) în metanol (3 mL) a fost tratată cu paladiu pe cărbune (10%; 5 mg) și a fost hidrogenată peste noapte la 50 psi. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat, a fost concentrat *în vid,* și a fost supus cromatografiei de fluid supercritic (Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-**H**, 5 μm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu; Gradient: 3% până la 5% B; Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari) pentru separarea celor patru diastereoizomeri. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **9** {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-1}, cel care a eluat al doilea, **10** {1-(4,7-dimetil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-2}, cel care a eluat al treilea, **11** {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-3}, și cel care a eluat al patrulea, **12** {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-4}.

9 - Randament: 1,2 mg, 3,4 μmoli, 5%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,31 - 7,21 (m, 2H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,5 Hz) și 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz), total 1H], [3,77 - 3,52 (m) și 3,44 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,1 Hz), total 4H], [3,62 (s) și 3,39 (s), total 2H], [2,90 - 2,77 (m) și 2,61 - 2,48 (m), total 1H], 2,33 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), [1,33 (d, *J* = 6,7 Hz) și 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 2,77 minute (Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/ minut; Contrapresiune: 120 bari).

10 - Randament: 1,3 mg, 3,7 μmoli, 6%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,30 - 7,19 (m, 3H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 7,06 - 6,98 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,4 Hz) și 6,47 (d, *J* = 7,4 Hz), total 1H], [3,75 - 3,55 (m) și 3,50 - 3,40 (m), total 6H], 2,95 -

2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), [2,13 - 1,79 (m) și 1,74 - 1,66 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], 1,36 - 1,30 (m, 3H). Timp de retenție: 2,92 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **9**).

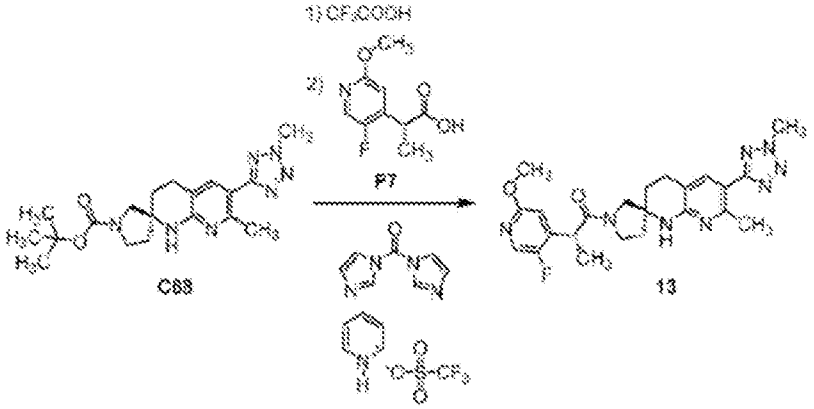
11 - Randament: 1,3 mg, 3,7 μmoli, 6%.LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,29 - 7,21 (m, 2H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,5 Hz) și 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz), total 1H], [3,74 - 3,52 (m) și 3,45 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,0 Hz), total 4H], [3,62 (s) și 3,39 (s), total 2H], [2,90 - 2,78 (m) și 2,61 - 2,49 (m), total 1H], [2,33 (s) și 2,32 (s), total 3H], 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), [1,32 (d, *J*= 6,7 Hz) și 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz), total 3H]. Timp de retenție: 3,48 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru 9).

12 - Randament: 2,1 mg, 5,9 μmoli, 9%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,29 - 7,20 (m, 3H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), 7,06 - 6,98 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,4 Hz) și 6,46 (d, *J* = 7,4 Hz), total 1H], [3,74 - 3,55 (m) și 3,50 - 3,40 (m), total 6H], 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), [2,12 - 1,78 (m) și 1,74 - 1,66 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de apă), total 4H], 1,36 - 1,30 (m, 3H). Timp de retenție: 4,14 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **9**).

Prin compararea datelor de ^{1}H RMN, **9** și **11** sunt enantiomeri unul al celuilalt.

În mod similar, **10** și **12** cuprind o pereche de enantiomeri. ***Exemplul 13***

(2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (13)

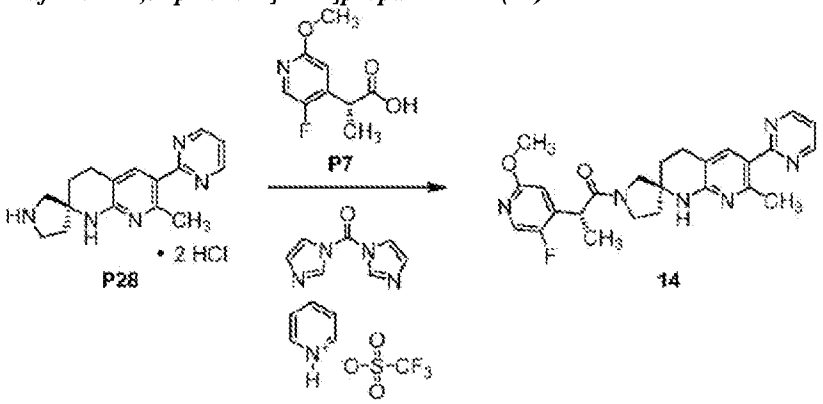


O soluție de **C68** (280 mg, 0,726 mmoli) în diclormetan (10 mL) a fost tratată cu acid trifluoracetic (2 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi a fost concentrat *în vid* și a fost evaporat de două ori din acetat de etil, furnizând substratul deprotejat sub forma unui ulei maro închis (200 mg); o parte din acest material a fost folosită în cuplarea ulterioară.

La o soluție de **P7** (36,4 mg, 0,183 mmoli) în acetonitril (3 mL) a fost adăugat trifluormetansulfonat de piridiniu (88,0 mg, 0,384 mmoli), urmat de 1,1'carbonildiimidazol (31,1 mg, 0,192 mmoli). După ce acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute, a fost adăugat o parte din materialul deprotejat de mai sus (73 mg, ≤0,18 mmoli), sub formă de soluție în acetonitril (3 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Apoi a fost împărțit între diclormetan și soluție apoasă diluată de clorură de amoniu; stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și a fost concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan), urmată de cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon 1 (0,5% hidroxid de amoniu în metanol); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari] a furnizat (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (**13**). Randament: 13,6 mg, 29,1 μmoli, aproximativ 16%. LCMS *m/z* 489,3 $[M+Na^+]$. Timp de retenție: 2,6 minute [Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,5% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari].

Exemplul 14

(2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (14)



Trifluormetansulfonat de piridiniu (1,02 g, 4,45 mmoli) a fost adăugat la o soluție de **P7** (material din Etapa 2 de la *Preparatul alternativ (#1) de P7*; 422 mg, 2,12 mmoli) în acetonitril (10 ml). La soluția rezultată a fost adăugat 1,1'carbonildiimidazol (360 mg, 2,22 mmoli) într-o porție, și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 45 de minute, după care a fost adăugată într-o singură porție o soluție de **P28** (material din Etapa 2 de la *Preparatul P28*; 750 mg, 2,12 mmoli) în acetonitril (5 mL). După ce reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de încă 3 ore, a fost diluată cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și a fost extrasă de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate și concentrate în *vid*; cromatografia pe silicagel (Gradient: 30% până la 100% acetat de etil în heptan) a dat (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă (**14**) sub forma unui solid alb.

Stereochimia absolută indicată a fost atribuită pe baza unei analize a structurii cu raze X a unui monocristal efectuată pe **14** provenit din cristalizarea acestui lot (vezi mai jos). Randament: 670 mg, 1,45 mmoli, 68%. LCMS *m/z* 463,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,84 (s) și 7,81 (s), total 1H], [7,30 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,29 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m) și 3,76 - 3,67 (m), total 1H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [3,67 - 3,57 (m), 3,53 (cvartet AB, J_{AB}= 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 34,7 Hz), și 3,39 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,6 Hz), total 3H], [2,94 - 2,72 (m) și 2,63 - 2,54 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,15 - 1,83 (m, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H].

Recristalizarea dintr-un amestec 3:2 de acetat de etil şi heptan a furnizat material cu un exces diastereomeric de 99,1%; recristalizarea suplimentară din acetonitril a produs un monocristal care a fost utilizat pentru determinarea cu raze X a structurii.

Determinarea cu raze X a structurii unui monocristal 14

Analiza cu raze X a unui monocristal

Colectarea datelor a fost efectuată pe un difractometru Bruker D8 Quest la temperatura camerei. Colectarea datelor a constat în scanări omega și phi. Structura a fost rezolvată prin fază intrinsecă folosind suita de software SHELX în grupul *P*1 de clasă triclinică. Structura a fost ulterior rafinată prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice completă. Toți atomii care nu sunt hidrogen au fost găsiți și rafinați folosind parametri de deplasare anizotropică.

Atomii de hidrogen localizați pe azot au fost găsiți din harta diferențelor

Fourier și au fost rafinați cu distanțe restrânse. Atomii de hidrogen rămași au fost plasați în poziții calculate și au fost lăsați să se deplaseze pe atomii lor purtători. Rafinarea finală a inclus parametri de deplasare izotropi pentru toți atomii de hidrogen.

Analiza structurii absolute folosind metode de probabilitate (Hooft, 2008) a fost efectuată folosind PLATON (Spek). Rezultatele indică faptul că structura absolută a fost corect atribuită. Metoda calculează că probabilitatea ca structura să fie corect atribuită este de 100%. Parametrul Hooft este raportat ca 0,05 cu un esd (deviația standard estimată) de (10), iar parametrul lui Parson este raportat ca 0,04 cu un esd de (10). Indicele R final a fost de 4,5%. O ultimă diferență Fourier a dezvăluit că nicio densitate de electroni nu este lipsă sau eronată.

Informații pertinente privind cristalele, colectarea și rafinarea datelor sunt rezumate în Tabelul A. Coordonatele atomice, lungimile legăturilor, unghiurile de legătură și parametri de deplasare sunt enumerate în Tabelele B - D.

Software și referințe

SHELXTL, Versiunea 5,1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler și J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard și H. Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver și A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabelul A. Datele cristalului și rafinarea structurii pentru 14.

Formula empirică	C25H27FN6O2	
Greutatea formulei	462,52	
Temperatură	296(2) K	
Lungime de undă	1,54178 Å	
Sistem de cristal	Triclinică	
Grup spațial	*P*1	
Formula empirică	C25H27FN6O2	
Dimensiunile unității celulare	a = 10,4754(9) A *b* = 10,5355(8) A *c* = 11,0180(8) A	*α* = 81,768(5)° *β* = 80,815(5)° *γ* = 78,772(5)°
Volum	1169,50(16) $Å^3$	
Z	2	
Densitate (calculată)	1,313 Mg/m^3	
Coeficientul de absorbție	0,754 mm^{-1}	
F(000)	488	
Dimensiunea cristalului	0,240 × 0,120 × 0,060 mm^3	
Interval Teta pentru colectarea datelor	4,092 până la 72,270°	
Intervale de indici	-12<=*h*<=12, -12<=k<=12, -12<=1<=13	
Imagini reflectate adunate	21430	
Imagini reflectate independente	7296 [R_{int} = 0,0428]	
Completitudine la teta = 67,679°	98,0%	
Corecția absorbției	Empiric	
Metodă de rafinare	Cele mai mici pătrate cu matrice completă sunt activate pe F^2	
Date / restricții / parametri	7296 / 5 / 625	
Calitatea bună a potrivirii pe F^2	1,062	
Indici R finali [*I*>2σ(I)]	*R*1 = 0,0446, *wR*2 = 0,1114	
Indici R (toate datele)	*R*1 = 0,0527, *wR*2 = 0,1168	
Parametru de structură absolută	0,04(10)	
Coeficient de extincție	N/A	
Cea mai mare diferență între vârf și	0,148 și -0,173 $e.Å^{-3}$	
Formula empirică	C25H27FN6O2	
decalaj		

Tabelul B. Coordonate atomice ($\times 10^4$) și parametri de deplasare izotropi echivalenți ($Å^2 \times 10^3$) pentru **14**. U(echivalent) este definit ca o treime din urma tensorului U^{ij} ortogonalizat.

	x	y	z	U(echivalent)
F(1)	1604(4)	1726(3)	11110(2)	102(1)
F(2)	8860(3)	8452(2)	3037(2)	76(1)
N(1)	512(3)	5134(3)	10290(3)	59(1)
N(2)	4192(3)	1871(3)	7816(3)	53(1)
N(3)	6543(3)	-105(3)	8407(3)	55(1)
N(4)	6740(3)	-2336(3)	8819(3)	48(1)
N(5)	6228(3)	-4410(3)	12960(3)	63(1)
N(6)	7450(4)	-5741(3)	11457(3)	62(1)
N(7)	9543(3)	4968(3)	3636(3)	57(1)
N(8)	6107(3)	8985(3)	5156(3)	56(1)
N(9)	3735(4)	8607(3)	7003(3)	61(1)
N(10)	3426(3)	8380(3)	9139(3)	54(1)
N(11)	3989(4)	4172(4)	11438(4)	76(1)
N(12)	2709(4)	5861(4)	12541(3)	70(1)
O(1)	344(3)	6324(3)	8383(3)	70(1)
O(2)	2839(3)	2132(4)	6383(3)	81(1)
O(3)	9449(4)	3639(3)	5483(3)	82(1)
O(4)	7448(3)	10447(3)	4814(3)	85(1)
C(1)	842(4)	3963(5)	10940(4)	66(1)
C(2)	644(4)	5155(4)	9077(4)	51(1)
	x	y	z	U(echivalent)
C(3)	64(5)	7451(5)	9037(5)	74(1)
C(4)	1064(4)	4063(4)	8461(3)	52(1)
C(5)	1407(3)	2868(4)	9118(3)	50(1)
C(6)	1267(4)	2874(4)	10393(4)	62(1)
C(7)	1906(4)	1639(4)	8491(4)	56(1)
C(8)	788(5)	1213(5)	7997(5)	81(1)
C(9)	3017(4)	1889(4)	7485(3)	55(1)
C(10)	5293(4)	2231(4)	6912(3)	58(1)
C(11)	6370(4)	2208(4)	7686(4)	62(1)
C(12)	6095(4)	1192(4)	8798(3)	51(1)
C (13)	4592(4)	1495(4)	9059(3)	52(1)
C(14)	6749(4)	1266(4)	9916(4)	59(1)
C(15)	6407(4)	229(4)	10968(4)	58(1)
C(16)	6549(4)	-1081(4)	10530(3)	47(1)
C(17)	6599(3)	-1203(3)	9270(3)	44(1)
C(18)	6838(3)	-3450(4)	9603(3)	47(1)
C(19)	6987(4)	-4662(4)	8990(4)	56(1)
C(20)	6765(3)	-3431(4)	10887(3)	48(1)
C(21)	6620(4)	-2218(4)	11313(3)	49(1)
C(22)	6822(4)	-4606(4)	11815(4)	51(1)

C(23)	6289(5)	-5453(5)	13800(4)	74(1)
C(24)	6886(5)	-6666(5)	13529(5)	75(1)
C(25)	7472(5)	-6771(4)	12345(5)	73(1)
C(26)	9380(4)	6193(4)	3058(4)	59(1)
C(27)	9307(4)	4845(4)	4857(4)	55(1)
	x	y	z	U(echivalent)
C(28)	9954(6)	2552(5)	4795(5)	82(1)
C(29)	8910(4)	5881(4)	5552(4)	56(1)
C(30)	8736(4)	7139(4)	4967(3)	49(1)
C(31)	9001(4)	7242(4)	3682(3)	51(1)
C(32)	8359(4)	8302(4)	5681(4)	55(1)
C(33)	9570(5)	8903(5)	5735(5)	82(1)
C(34)	7282(4)	9328(4)	5168(4)	58(1)
C(35)	5713(4)	7727(4)	5626(4)	55(1)
C(36)	4211(4)	8059(4)	5835(4)	56(1)
C(37)	3937(5)	9134(5)	4753(4)	74(1)
C(38)	5056(5)	9880(4)	4592(4)	68(1)
C(39)	3572(4)	6886(5)	5838(4)	67(1)
C(40)	3919(4)	5864(4)	6906(4)	63(1)
C(41)	3725(4)	6453(4)	8106(4)	53(1)
C(42)	3640(4)	7792(4)	8108(4)	51(1)
C(43)	3317(4)	7643(4)	10249(4)	54(1)
C(44)	3093(5)	8399(5)	11340(4)	74(1)
C(45)	3437(4)	6291(4)	10338(4)	54(1)
C(46)	3632(4)	5729(4)	9238(4)	54(1)
C(47)	3377(4)	5399(4)	11518(4)	58(1)
C(48)	3918(6)	3351(6)	12474(6)	91(2)
C(49)	3250(6)	3723(6)	13569(5)	88(2)
C(50)	2662(5)	4994(6)	13564(5)	79(1)

Tabelul C. Lungimi de legături [Å] și unghiuri [°] pentru **14.**

F(1)-C(6)	1,364(5)
F(2)-C(31)	1,361(4)
N(1)-C(2)	1,319(5)
N(1)-C(1)	1,348(5)
N(2)-C(9)	1,335(5)
N(2)-C(10)	1,471(5)
N(2)-C(13)	1,473(5)
N(3)-C(17)	1,387(5)
N(3)-C(12)	1,458(5)
N(3)-H(3X)	0,97(2)
N(4)-C(17)	1,331(5)
N(4)-C(18)	1,351(4)
N(5)-C(23)	1330(5)

N(5)-C(22)	1,340(5)
N(6)-C(22)	1,328(5)
N(6)-C(25)	1,353(5)
N(7)-C(27)	1,321(5)
N(7)-C(26)	1,347(5)
N(8)-C(34)	1,352(5)
N(8)-C(38)	1,461(5)
N(8)-C(35)	1,464(5)
N(9)-C(42)	1,387(5)
N(9)-C(36)	1,461(5)
N(9)-H(9X)	0,95(2)
N(10)-C(42)	1,338(5)
N(10)-C(43)	1,353(5)
N(11)-C(48)	1,331(6)
N(11)-C(47)	1,335(6)
N(12)-C(47)	1,331(6)
N(12)-C(50)	1,346(6)
O(1)-C(2)	1,362(5)
O(1)-C(3)	1,435(5)
O(2)-C(9)	1,241(5)
O(3)-C(27)	1,349(5)
O(3)-C(28)	1,432(6)
O(4)-C(34)	1,224(5)
C(1)-C(6)	1,339(6)
C(1)-H(1)	0,9300
C(2)-C(4)	1,382(5)
C(3)-H(3A)	0,9600
C(3)-H(3B)	0,9600
C(3)-H(3C)	0,9600
C(4)-C(5)	1,373(5)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,390(5)
C(5)-C(7)	1,518(6)
C(7)-C(9)	1,509(6)
C(7)-C(8)	1,532(6)
C(7)-H(7)	0,9800
C(8)-H(8A)	0,9600
C(8)-H(8B)	0,9600
C(8)-H(8C)	0,9600
C(10)-C(11)	1,514(6)
C(10)-H(10A)	0,9700
C(10)-H(10B)	0,9700
C(11)-C(12)	1,536(5)

C(11)-H(11A)	0,9700
C(11)-H(11B)	0,9700
C(12)-C(14)	1,520(5)
C(12)-C(13)	1,533(5)
C(13)-H(13A)	0,9700
C(13)-H(13B)	0,9700
C(14)-C(15)	1,524(6)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-C(16)	1,498(5)
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-C(21)	1,370(5)
C(16)-C(17)	1,404(5)
C(18)-C(20)	1,407(5)
C(18)-C(19)	1,498(5)
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(21)	1,397(5)
C(20)-C(22)	1,487(5)
C(21)-H(21)	0,9300
C(23)-C(24)	1,361(7)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,360(7)
C(24)-H(24)	0,9300
C(25)-H(25)	0,9300
C(26)-C(31)	1,345(5)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(29)	1,382(6)
C(28)-H(28A)	0,9600
C(28)-H(28B)	0,9600
C(28)-H(28C)	0,9600
C(29)-C(30)	1,380(5)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,392(5)
C(30)-C(32)	1,505(5)
C(32)-C(34)	1,521(6)
C(32)-C(33)	1,536(6)
C(32)-H(32)	0,9800
C(33)-H(33A)	0,9600
C(33)-H(33B)	0,9600
C(33)-H(33C)	0,9600

C(35)-C(36)	1,531(6)
C(35)-H(35A)	0,9700
C(35)-H(35B)	0,9700
C(36)-C(39)	1,514(6)
C(36)-C(37)	1,543(6)
C(37)-C(38)	1,508(7)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-H(38A)	0,9700
C(38)-H(38B)	0,9700
C(39)-C(40)	1,516(6)
C(39)-H(39A)	0,9700
C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-C(41)	1,507(6)
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-C(46)	1,365(5)
C(41)-C(42)	1,397(5)
C(43)-C(45)	1,396(6)
C(43)-C(44)	1,499(6)
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(46)	1,393(6)
C(45)-C(47)	1,491(6)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-C(49)	1,363(8)
C(48)-H(48)	0,9300
C(49)-C(50)	1,360(8)
C(49)-H(49)	0,9300
C(50)-H(50)	0,9300
C(2)-N(1)-C(1)	116,3(4)
C(9)-N(2)-C(10)	121,6(3)
C(9)-N(2)-C(93)	127,5(3)
C(10)-N(2)-C(13)	110,9(3)
C(17)-N(3)-C(12)	120,6(3)
C(17)-N(3)-H(3X)	111(3)
C(12)-N(3)-H(3X)	122(3)
C(17)-N(4)-C(18)	119,2(3)
C(23)-N(5)-C(22)	116,2(4)
C(22)-N(6)-C(25)	115,6(4)
C(27)-N(7)-C(26)	116,4(3)
C(34)-N(8)-C(38)	121,4(3)

C(34)-N(8)-C(35)	127,4(3)
C(38)-N(8)-C(35)	111,1(4)
C(42)-N(9)-C(36)	120,1(3)
C(42)-N(9)-H(9X)	115(3)
C(36)-N(9)-H(9X)	120(3)
C(42)-N(10)-C(43)	118,8(3)
C(48)-N(11)-C(47)	116,7(5)
C(47)-N(12)-C(50)	115,7(4)
C(2)-O(1)-C(3)	116,0(3)
C(27)-O(3)-C(28)	118,2(3)
C(6)-C(1)-N(1)	122,2(4)
C(6)-C(1)-H(1)	118,9
N(1)-C(1)-H(1)	118,9
N(1)-C(2)-0(1)	118,2(4)
N(1)-C(2)-C(4)	124,2(4)
O(1)-C(2)-C(4)	117,6(3)
O(1)-C(3)-H(3A)	109,5
O(1)-C(3)-H(3B)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3B)	109,5
O(1)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3B)-C(3)-H(3C)	109,5
C(5)-C(4)-C(2)	119,7(4)
C(5)-C(4)-H(4)	120,1
C(2)-C(4)-H(4)	120,1
C(4)-C(5)-C(6)	115,0(4)
C(4)-C(5)-C(7)	122,2(3)
C(6)-C(5)-C(7)	122,8(4)
C(1)-C(6)-F(1)	118,9(4)
C(1)-C(6)-C(5)	122,6(4)
F(1)-C(6)-C(5)	118,5(4)
C(9)-C(7)-C(5)	108,5(3)
C(9)-C(7)-C(8)	112,5(4)
C(5)-C(7)-C(8)	110,7(3)
C(9)-C(7)-H(7)	108,4
C(5)-C(7)-H(7)	108,4
C(8)-C(7)-H(7)	108,4
C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5

O(2)-C(9)-N(2)	120,8(4)
O(2)-C(9)-C(7)	121,1(4)
N(2)-C(9)-C(7)	118,1(3)
N(2)-C(10)-C(11)	104,2(3)
N(2)-C(10)-H(10A)	110,9
C(11)-C(10)-H(10A)	110,9
N(2)-C(10)-H(10B)	110,9
C(11)-C(10)-H(10B)	110,9
H(10A)-C(10)-H(10B)	108,9
C(10)-C(11)-C(12)	103,9(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	111,0
C(12)-C(11)-H(11A)	111,0
C(10)-C(11)-H(11B)	111,0
C(12)-C(11)-H(11B)	111,0
H(11A)-C(11)-H(11B)	109,0
N(3)-C(12)-C(14)	108,2(3)
N(3)-C(12)-C(13)	110,9(3)
C(14)-C(12)-C(13)	112,7(3)
N(3)-C(12)-C(11)	108,7(3)
C(14)-C(12)-C(11)	114,9(3)
C(13)-C(12)-C(11)	101,4(3)
N(2)-C(13)-C(12)	103,4(3)
N(2)-C(13)-H(13A)	111,1
C(12)-C(13)-H(13A)	111,1
N(2)-C(13)-H(13B)	111,1
C(12)-C(13)-H(13B)	111,1
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,1
C(12)-C(14)-C(15)	110,8(3)
C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
C(15)-C(14)-H(14A)	109,5
C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
C(15)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1
C(16)-C(15)-C(14)	112,2(3)
C(16)-C(15)-H(15A)	109,2
C(14)-C(15)-H(15A)	109,2
C(16)-C(15)-H(15B)	109,2
C(14)-C(15)-H(15B)	109,2
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
C(21)-C(16)-C(17)	115,9(3)
C(21)-C(16)-C(15)	123,1(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121,0(3)
N(4)-C(17)-N(3)	115,9(3)

N(4)-C(17)-C(16)	124,0(3)
N(3)-C(17)-C(16)	120,0(3)
N(4)-C(18)-C(20)	121,2(3)
N(4)-C(18)-C(19)	114,4(3)
C(20)-C(18)-C(19)	124,3(3)
C(18)-C(19)-H(19A)	109,5
C(18)-C(19)-H(19B)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
C(18)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
C(21)-C(20)-C(18)	117,3(3)
C(21)-C(20)-C(22)	118,0(3)
C(18)-C(20)-C(22)	124,7(3)
C(16)-C(21)-C(20)	122,3(3)
C(16)-C(21)-H(21)	118,9
C(20)-C(21)-H(21)	118,9
N(6)-C(22)-N(5)	125,7(4)
N(6)-C(22)-C(20)	118,4(3)
N(5)-C(22)-C(20)	115,8(3)
N(5)-C(23)-C(24)	123,0(5)
N(5)-C(23)-H(23)	118,5
C(24)-C(23)-H(23)	118,5
C(23)-C(24)-C(25)	116,7(4)
C(23)-C(24)-H(24)	121,6
C(25)-C(24)-H(24)	121,6
N(6)-C(25)-C(24)	122,7(4)
N(6)-C(25)-H(25)	118,6
C(24)-C(25)-H(25)	118,6
C(31)-C(26)-N(7)	122,3(3)
C(31)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(27)-O(3)	118,8(4)
N(7)-C(27)-C(29)	124,2(4)
O(3)-C(27)-C(29)	117,0(3)
O(3)-C(28)-H(28A)	109,5
O(3)-C(28)-H(28B)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109,5
O(3)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109,5
C(30)-C(29)-C(27)	119,8(4)
C(30)-C(29)-H(29)	120,1

C(27)-C(29)-H(29)	120,1
C(29)-C(30)-C(31)	114,9(4)
C(29)-C(30)-C(32)	121,9(3)
C(31)-C(30)-C(32)	123,1(3)
C(26)-C(31)-F(2)	119,1(3)
C(26)-C(31)-C(30)	122,5(3)
F(2)-C(31)-C(30)	118,4(3)
C(30)-C(32)-C(34)	112,9(3)
C(30)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(34)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(30)-C(32)-H(32)	107,5
C(34)-C(32)-H(32)	107,5
C(33)-C(32)-H(32)	107,5
C(32)-C(33)-H(33A)	109,5
C(32)-C(33)-H(33B)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109,5
C(32)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109,5
O(4)-C(34)-N(8)	120,4(4)
O(4)-C(34)-C(32)	121,6(4)
N(8)-C(34)-C(32)	118,0(3)
N(8)-C(35)-C(36)	103,4(3)
N(8)-C(35)-H(35A)	111,1
C(36)-C(35)-H(35A)	111,1
N(8)-C(35)-H(35B)	111,1
C(36)-C(35)-H(35B)	111,1
H(35A)-C(35)-H(35B)	109,0
N(9)-C(36)-C(39)	108,3(3)
N(9)-C(36)-C(35)	111,3(3)
C(39)-C(36)-C(35)	112,5(3)
N(9)-C(36)-C(37)	109,0(3)
C(39)-C(36)-C(37)	114,0(4)
C(35)-C(36)-C(37)	101,5(3)
C(38)-C(37)-C(36)	105,0(3)
C(38)-C(37)-H(37A)	110,7
C(36)-C(37)-H(37A)	110,7
C(38)-C(37)-H(37B)	110,7
C(36)-C(37)-H(37B)	110,7
H(37A)-C(37)-H(37B)	108,8
N(8)-C(38)-C(37)	105,0(3)
N(8)-C(38)-H(38A)	110,7
C(37)-C(38)-H(38A)	110,7

N(8)-C(38)-H(38B)	110,7
C(37)-C(38)-H(38B)	110,7
H(38A)-C(38)-H(38B)	108,8
C(36)-C(39)-C(40)	110,7(3)
C(36)-C(39)-H(39A)	109,5
C(40)-C(39)-H(39A)	109,5
C(36)-C(39)-H(39B)	109,5
C(40)-C(39)-H(39B)	109,5
H(39A)-C(39)-H(39B)	108,1
C(41)-C(40)-C(39)	111,5(4)
C(41)-C(40)-H(40A)	109,3
C(39)-C(40)-H(40A)	109,3
C(41)-C(40)-H(40B)	109,3
C(39)-C(40)-H(40B)	109,3
H(40A)-C(40)-H(40B)	108,0
C(46)-C(41)-C(42)	116,2(4)
C(46)-C(41)-C(40)	122,9(4)
C(42)-C(41)-C(40)	120,8(4)
N(10)-C(42)-N(9)	115,7(3)
N(10)-C(42)-C(41)	123,7(4)
N(9)-C(42)-C(41)	120,5(3)
N(10)-C(43)-C(45)	121,5(4)
N(10)-C(43)-C(44)	114,3(3)
C(45)-C(43)-C(44)	124,2(4)
C(43)-C(44)-H(44A)	109,5
C(43)-C(44)-H(44B)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44B)	109,5
C(43)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44B)-C(44)-H(44C)	109,5
C(46)-C(45)-C(43)	117,4(4)
C(46)-C(45)-C(47)	117,4(4)
C(43)-C(45)-C(47)	125,2(4)
C(41)-C(46)-C(45)	122,2(4)
C(41)-C(46)-H(46)	118,9
C(45)-C(46)-H(46)	118,9
N(12)-C(47)-N(11)	125,4(4)
N(12)-C(47)-C(45)	118,8(4)
N(11)-C(47)-C(45)	115,7(4)
N(11)-C(48)-C(49)	122,5(5)
N(11)-C(48)-H(48)	118,7
C(49)-C(48)-H(48)	118,7
C(50)-C(49)-C(48)	116,7(5)

C(50)-C(49)-H(49)	121,7
C(48)-C(49)-H(49)	121,7
N(12)-C(50)-C(49)	123,0(5)
N(12)-C(50)-H(50)	118,5
C(49)-C(50)-H(50)	118,5

Transformări de simetrie utilizate pentru a genera atomi echivalenţi.

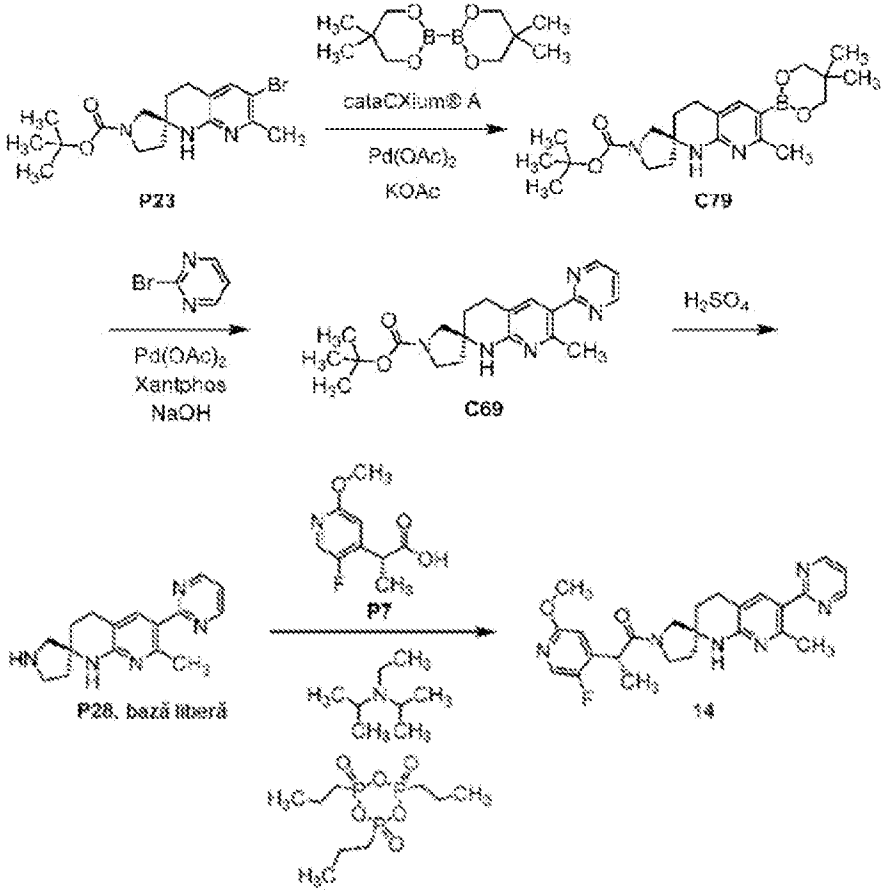
Tabelul D. Parametri de deplasare anizotropică ($Å^2 \times 10^3$) pentru **14**. Exponentul factorului de deplasare anizotrop ia forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(1)	159(3)	72(2)	54(2)	5(1)	-6(2)	14(2)
F(2)	108(2)	52(1)	56(1)	5(1)	-5(1)	3(1)
N(1)	57(2)	61(2)	54(2)	-18(2)	1(2)	0(2)
N(2)	60(2)	49(2)	40(2)	-1(1)	-1(1)	3(2)
N(3)	70(2)	43(2)	43(2)	-2(1)	-3(2)	3(2)
N(4)	49(2)	43(2)	48(2)	-6(1)	-6(1)	0(1)
N(5)	68(2)	52(2)	60(2)	5(2)	1(2)	-4(2)
N(6)	71(2)	46(2)	66(2)	0(2)	-18(2)	-2(2)
N(7)	61(2)	52(2)	54(2)	-14(2)	-5(2)	4(2)
N(8)	69(2)	40(2)	51(2)	3(1)	-3(2)	3(2)
N(9)	74(2)	44(2)	58(2)	-11(2)	0(2)	0(2)
N(10)	56(2)	46(2)	57(2)	-11(2)	3(1)	-6(2)
N(11)	80(3)	60(2)	82(3)	11(2)	-18(2)	-5(2)
N(12)	68(2)	78(3)	65(2)	2(2)	-5(2)	-25(2)
O(1)	84(2)	50(2)	69(2)	-6(2)	-13(2)	4(2)
O(2)	84(2)	104(3)	46(2)	-10(2)	-10(1)	9(2)
O(3)	121(3)	47(2)	69(2)	-1(2)	-5(2)	-2(2)
O(4)	92(2)	43(2)	107(3)	-1(2)	12(2)	-9(2)
O(1)	75(3)	72(3)	45(2)	-14(2)	2(2)	1(2)
O(2)	40(2)	55(2)	56(2)	-10(2)	-5(2)	-5(2)
C(3)	72(3)	55(3)	93(3)	-14(2)	-13(2)	1(2)
C(4)	52(2)	55(2)	44(2)	-9(2)	-5(2)	-1(2)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(5)	42(2)	56(2)	48(2)	-10(2)	-4(2)	-4(2)
C(6)	72(3)	59(3)	46(2)	-2(2)	-2(2)	4(2)
C(7)	59(2)	50(2)	55(2)	-8(2)	-7(2)	-1(2)
C(8)	82(3)	76(3)	92(3)	-29(3)	-12(3)	-15(3)
C(9)	65(3)	47(2)	47(2)	-12(2)	-5(2)	10(2)
C(10)	70(3)	47(2)	45(2)	1(2)	6(2)	2(2)
C(11)	69(3)	47(2)	62(2)	-2(2)	8(2)	-12(2)
C(12)	60(2)	41(2)	49(2)	-5(2)	-1(2)	-9(2)
C (13)	67(2)	44(2)	39(2)	-2(2)	-3(2)	-2(2)
C(14)	68(3)	48(2)	64(2)	-9(2)	-13(2)	-12(2)
C (15)	73(3)	51(2)	50(2)	-8(2)	-16(2)	-4(2)
C(16)	49(2)	46(2)	46(2)	-9(2)	-7(2)	-2(2)
C(17)	43(2)	42(2)	44(2)	-6(2)	-5(2)	0(2)

C(18)	42(2)	45(2)	52(2)	-6(2)	-9(2)	-4(2)
C(19)	62(2)	49(2)	58(2)	-10(2)	-10(2)	-5(2)
C(20)	43(2)	47(2)	50(2)	-4(2)	-6(2)	-6(2)
C(21)	48(2)	51(2)	46(2)	-3(2)	-9(2)	-3(2)
C(22)	46(2)	46(2)	59(2)	-5(2)	-8(2)	-6(2)
C(23)	85(3)	62(3)	66(3)	12(2)	-1(2)	-13(2)
C(24)	85(3)	61(3)	75(3)	15(2)	-14(3)	-17(3)
C(25)	81(3)	43(2)	94(4)	-2(2)	-29(3)	-2(2)
C(26)	62(2)	64(3)	42(2)	-6(2)	-3(2)	7(2)
C(27)	56(2)	48(2)	57(2)	-6(2)	-5(2)	-2(2)
C(28)	103(4)	44(2)	95(4)	-9(2)	-23(3)	3(2)
C(29)	64(2)	50(2)	46(2)	-4(2)	2(2)	-4(2)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(30)	47(2)	49(2)	48(2)	-8(2)	-1(2)	-4(2)
C(31)	56(2)	45(2)	45(2)	-1(2)	-4(2)	5(2)
C(32)	62(2)	52(2)	50(2)	-11(2)	2(2)	-10(2)
C(33)	85(3)	77(3)	90(3)	-21(3)	-9(3)	-25(3)
C(34)	72(3)	43(2)	53(2)	-10(2)	13(2)	-6(2)
C(35)	61(2)	45(2)	53(2)	-8(2)	1(2)	-4(2)
C(36)	61(2)	53(2)	53(2)	-9(2)	-8(2)	0(2)
C(37)	78(3)	76(3)	60(3)	-6(2)	-20(2)	11(3)
C(38)	90(3)	53(2)	50(2)	1(2)	-3(2)	7(2)
C(39)	61(2)	70(3)	72(3)	-25(2)	-12(2)	-4(2)
C(40)	62(2)	56(2)	74(3)	-22(2)	3(2)	-16(2)
C(41)	44(2)	49(2)	65(2)	-14(2)	2(2)	-7(2)
C(42)	46(2)	46(2)	59(2)	-10(2)	3(2)	-6(2)
C(43)	46(2)	54(2)	60(2)	-10(2)	-1(2)	-7(2)
C(44)	93(3)	70(3)	59(2)	-14(2)	6(2)	-20(3)
C(45)	41(2)	54(2)	66(2)	-4(2)	-3(2)	-10(2)
C(46)	48(2)	43(2)	71(3)	-9(2)	0(2)	-10(2)
C(47)	47(2)	62(3)	66(3)	2(2)	-8(2)	-15(2)
C(48)	95(4)	78(4)	91(4)	20(3)	-22(3)	-11(3)
C(49)	88(4)	91(4)	82(4)	25(3)	-26(3)	-25(3)
C(50)	70(3)	102(4)	70(3)	-2(3)	-6(2)	-35(3)

Astfel, stereochimia absolută a compusului din Exemplul 14 a fost determinată prin cristalografie cu raze X a unui monocristal. Figura 1 este structura unui monocristal obținută cu raze X (desen ORTEP) pentru compusul cristalin din Exemplul 14: (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă.

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină a (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei. În unele alte variante de realizare, forma cristalină a (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei este cea descrisă (sau cea preparată) în Exemplul 14. ***Sinteza alternativă a exemplului 14 (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (14)***



Etapa 1. Sinteza* (2S)-6-(5,*5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-metil-3,4-dihidro1*H-*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil (C79).

Di(1-adamantil)-*n*-butilfosfină (cataCXium® A; 2,21 g, 6,16 mmoli), urmată de acetat de paladiu(II) (0,461 mg, 2,05 mmoli) au fost adăugate la 2-metiltetrahidrofuran (170 mL); amestecul de catalizator a fost barbotat cu argon timp de 10 până la 20 de minute între fiecare manipulare. Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră, apoi a fost răcit la ≤50°C.

Într-un reactor separat, **P23** (98,2% în masă; 80,0 g, 205 mmoli), 5,5,5',5'tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (80,3 g, 267 mmoli), acetat de potasiu (97% în masă; 62,4 g, 617 mmoli) și apă (2,37 mL, 132 mmoli) au fost adăugate la 2metiltetrahidrofuran (220 mL). Părțile reactorului au fost clătite cu 2metiltetrahidrofuran (100 mL) și amestecul rezultat a fost barbotat cu argon timp de aproximativ 1 oră. Amestecul de catalizator a fost apoi adăugat prin canulă, timp de mai puțin decât 2 minute, și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux cu o viteză de 1 °C/minut. După 4 ore la reflux, a fost răcit la 10 °C, a fost menținut la acea temperatură peste noapte și a fost tratat rapid prin picurare, timp de 15 minute, cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1,0 M; 410 mL, 410 mmoli). Temperatura internă a fost menținută sub 17 °C în timpul adăugării. Amestecul rezultat a fost încălzit la 20 °C, a fost diluat cu terț-butil metil eter (180 ml) și a fost amestecat bine timp de 5 minute, după care a fost confirmat că stratul apos este la pH 10. La stratul organic a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1,0 M; 480 mL, 480 mmoli) în patru porții timp de 4 minute; după agitare timp de 5 minute, stratul organic a fost separat și a fost extras în mod similar cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1,0 M; 480 mL, 480 mmoli). Extractele combinate de hidroxid de sodiu au fost amestecate cu toluen (240 mL) și au fost tratate în porții cu acid clorhidric (12,2 M; 62,3 mL, 760 mmoli), la o viteză care a menținut temperatura sub 30 °C. pH-ul amestecului rezultat a fost 14; a fost adăugat acid clorhidric suplimentar (12,2 M; 34 mL, 415 mmoli) pentru a ajusta pH-ul la 10. După ce amestecul a fost agitat timp de 5 minute, stratul apos a fost extras cu toluen (2 x 240 mL), și straturile de toluen au fost combinate, furnizând **C79** sub forma unei soluții în toluen. Cea mai mare parte a acestui material a fost utilizată în etapa următoare. Randament estimat: 73,2 g (prin RMN cantitativ), 176 mmoli, randament 86%, sub forma unei soluții în toluen. *Etapa 2. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H-*spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil (**C69**).*

La o soluție de **C79** în toluen (din etapa anterioară; 509 mL, care conține 72,7 g, 175 mmoli, de **C79**) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 530 mL, 530 mmoli) urmată de 2-brompirimidină (39,0 g, 245 mmoli). Amestecul rezultat a fost barbotat cu argon timp de 30 de minute,

după care au fost adăugate 4,5bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă (Xantphos; 1,27 g, 2,19 mmoli) și acetat de paladiu (II) (394 mg, 1,76 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 3,5 ore, acesta a fost răcit la 20°C, a fost lăsat să se agite peste noapte și a fost filtrat. Turta de filtrare a fost clătită cu toluen (150 ml) și stratul organic al filtratelor combinate a fost spălat cu apă prin agitare timp de 5 minute și apoi prin lăsarea amestecului să stea timp de 30 de minute; solidele din amestec au fost păstrate cu stratul organic, care a fost supus distilării pe cale scurtă la 100 mbar și 60 °C. Amestecul a fost distilat până când au rămas aproximativ 275 ml, după care a fost răcit la 20 °C cu o viteză de 1 °C/minut. După ce amestecul a fost agitat timp de 30 de minute, timp în care au fost observate solide, a fost adăugat heptan (727 mL) lent prin picurare, timp de 30 de minute. Soluția rezultată a fost agitată timp de 10 minute, a fost încălzită la 60 °C cu o viteză de 1 °C/minut și a fost agitată la 60 °C timp de 90 de minute, după care a fost răcită la 20 °C cu o viteză de 1 °C/ minut și a fost lăsată să se amestece timp de 3 zile. Filtrarea, urmată de clătirea turtei solide de două ori cu filtrat și o dată cu heptan (220 ml), a furnizat **C69** sub forma unui solid. Randament: 63,85 g, 167,4 mmoli, 96%. Puritate HPLC: 99,4%. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H), [7,25 (br s) și 7,24 (br s), total 1H], 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), [1,41 (s) și 1,39 (s), total 9H].

Achiziția de date de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru C69 cristalin

O probă de C69 (preparată așa cum este descris în Etapa 2 de mai sus) a fost trimisă pentru analiza de difracție de raze X în pulbere (PXRD) și s-a dovedit că este un material cristalin.

Analiza de difracție de *raze X în pulbere* a fost efectuată folosind un difractometru Bruker AXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație de cupru (Cu). Fanta de divergență a fost stabilită la 15 mm cu iluminare continuă. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD stabilită la 4,123 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și, respectiv, 40 mA. În plus, a fost folosit detectorul cu dispersie de energie, un filtru de nichel. Datele au fost colectate în goniometrul Teta-Teta la lungimea de undă Cu de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Teta folosind o dimensiune a pasului de 0,0100 grade și un timp al pasului de 1,0 secundă. Ecranul împotriva împrăștierii a fost stabilit la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un un suport de probă din silicon cu fundal scăzut și au fost rotite la 15 rotații/min în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA Diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea vârfurilor. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost făcute manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual, iar pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost separate sau au fost în concordanță cu zgomotul nu au fost selectate. O eroare tipică asociată cu poziția vârfului de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2-Teta (USP-941).

Un model de difracție reprezentativ a fost observat pentru forma cristalină a **C69** și este arătat în FIG. 4. O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de grad 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă ≥ 3,0% ale unei PXRD din proba de **C69** cristalin sunt arătate în Tabelul X-C69 de mai jos.

Tabelul X-C69: Lista de vârf PXRD pentru C69

Unghi (2 teta)	**Intensitate relativă (%)**
5,2	47,3
10,4	22,3
14,9	100,0
15,3	46,0
15,7	18,7
16,3	33,9
17,4	11,5
18,2	4,6
18,7	14,8
19,2	95,0
20,2	72,6
20,6	23,2

Unghi (2 teta)	Intensitate relativă (%)
20,9	17,5
22,0	95,1
22,7	11,8
24,9	87,3
25,8	4,0
27,1	10,8
28,2	4,2
28,5	10,5
29,0	6,6
30,2	8,3
31,0	3,4
32,7	8,5
33,1	9,4
35,8	4,6
37,1	6,7
39,0	4,6

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilat de terț-butil sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil. În unele alte variante de realizare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină de (2S)-7-metil-6-(pirimidin2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de terț-butil. În unele variante de realizare suplimentare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-C69.

În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-C69. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-C69. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin patru (de ex., 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în tabelul X-C69. În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil prezintă un model de difracție de raze X în pulbere, în mod substanțial, așa cum este arătat în FIG. 4. ***Etapa 3. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidinei] (P28, bază liberă).***

O soluție de **C69** (96% în masă; 50,0 g, 126 mmoli) în apă (100 mL) și 2propanol (150 mL) a fost adăugat timp de 10 minute la un amestec de apă (150 mL) la 80°C și acid sulfuric concentrat (14,5 mL, 272 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 80 °C timp de 4 ore, a fost răcit la 25 °C și apoi a fost supus la distilare pe cale scurtă la 120 °C și presiune atmosferică. Atunci când amestecul a fost distilat la un volum de aproximativ 200 ml, temperatura a fost scăzută la 50 °C, a fost adăugat cărbune activat (Darco G-60; 10 g) și agitarea a fost continuată timp de 1,5 ore la 50 °C. Amestecul a fost apoi răcit la 25 °C și a fost filtrat folosind un filtru de 10 μm. Turta de filtrare a fost clătită cu apă (100 mL), iar filtratele combinate au fost diluate cu 2-propanol (20 mL); amestecul rezultat, cu pH 0,86, a fost alcalinizat până la punctul de caracter tulbure care apoi a fost limpezit prin adăugare de soluție apoasă de hidroxid de sodiu 6 M (aproximativ 75 mL). pH-ul rezultat a fost 9,32. Amestecul a fost tratat prin picurare cu soluție apoasă suplimentară de hidroxid de sodiu 6 M (aproximativ 20 de picături) până la un pH de 9,6 până la 9,7, moment în care caracterul tulbure a persistat. Agitarea a fost continuată timp de 45 minute, după care a fost

adăugată o soluţie apoasă suplimentară de hidroxid de sodiu 6 M (până la un total de aproximativ 80 ml, 480 mmoli) şi agitarea a fost continuată la 20°C timp de 30 de minute. Amestecul a fost apoi încălzit la 50°C cu o viteză de 1°C/minut, a fost agitat timp de 1,5 ore şi a fost răcit la 20°C cu o viteză de 1°C/minut. După agitare timp de 1,5 ore, amestecul a fost filtrat; turta de filtrare a fost clătită cu soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 100 mL, 100 mmoli) şi a fost uscată peste noapte *în vid* la 50 °C pentru a furniza **P28, bază liberă**. Randament: 30,87 g, 98,1% **P28** prin RMN cantitativ, 108 mmoli, 86%. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 11,0, 8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 10,9, 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 3H), 2,61 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 3H), 1,65 (ddd, *J* = 12,7, 8,6, 6,4 Hz, 1H).

Achiziția de date de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru P28 cristalin

O probă de P28 (preparată așa cum este descris în Etapa 3 de mai sus) a fost trimisă pentru analiza de difracție de raze X în pulbere (PXRD) și s-a dovedit că este un material cristalin.

Analiza de difracție de raze X în pulbere a fost efectuată utilizând un difractometru BrukerAXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație de cupru (Cu). Fanta de divergență a fost stabilită la 15 mm cu iluminare continuă. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD stabilită la 4,123 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și, respectiv, 40 mA. În plus, a fost folosit detectorul cu dispersie de energie, un filtru de nichel. Datele au fost colectate în goniometrul Teta-Teta la lungimea de undă Cu de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Teta folosind o dimensiune a pasului de 0,0100 grade și un timp al pasului de 1,0 secundă. Ecranul împotriva împrăștierii a fost stabilit la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un un suport de probă din silicon cu fundal scăzut și rotite la 15 rotații/min în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA Diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea vârfurilor. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost făcute manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual, iar pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost separate sau au fost în concordanță cu zgomotul nu au fost selectate. O eroare tipică asociată cu poziția vârfului de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2-Teta (USP-941).

Un model de difracție reprezentativ a fost observat pentru forma cristalină a **P28** și este arătat în FIG. 5. O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de gradul 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă ≥ 3,0% ale unei PXRD din proba de **P28** cristalin sunt arătate în Tabelul X-P28 de mai jos. **Tabelul X-P28:** Lista de vârfuri PXRD pentru partea cristalină a lui **P28**

Unghi (2 teta)	**Intensitate relativă (%)**
9,5	100
12,8	30,1
13,3	8,4
13,9	46,9
18,8	83,5
19,1	64,7
20,3	13,0
21,8	20,8
22,3	66,4
23,4	3,8
24,3	46,7
26,5	68,8
27,9	3,0
28,4	3,2
29,1	8,6
29,5	3,7
30,5	4,6

31,6	15,4
35,6	9,1
Unghi (2 teta)	**Intensitate relativă (%)**
36,6	6,0

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină] sau o sare a acesteia. În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează un compus care este (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3' -pirolidină]. În alte variante de realizare suplimentare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3 '-pirolidină]. În alte variante de realizare suplimentare, forma cristalină a (2S)-7-metil6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidinei] prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-P28.

În unele variante de realizare, forma cristalină a (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină] prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-P28. În unele variante de realizare, forma cristalină de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidină] prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-P28. În unele variante de realizare, forma cristalină de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină] prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin patru (de ex., 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, așa cum este enumerat în Tabelul X-P28. În unele variante de realizare, forma cristalină de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină] prezintă un model de difracție de raze X în pulbere, în mod substanțial, așa cum este arătat în FIG. 5.

Etapa 4. Sinteza (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei (14).

O suspensie de **P7** (19,1 g, 95,9 mmoli) în 2-metiltetrahidrofuran (200 mL) a fost tratată cu **P28, bază liberă** (98,1% în masă, 25 g, 87,2 mmoli) urmată de *N,N*diizopropiletilamină (19 mL, 110 mmoli). A fost adăugat 2,4,6-trioxid de 2,4,6-tripropil1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinan (soluție 50% în greutate în acetat de etil; 65 mL, 110 mmoli) timp de 15 minute, la o viteză care a menținut temperatura internă de reacție sub 30 °C. După ce amestecul de reacție a fost agitat timp de 100 de minute, a fost adăugată soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (1,14 M; 250 mL, 285 mmoli) *{Atenție: degajare de gaze}* și agitarea a fost continuată timp de 10 minute la 20°C. Amestecul rezultat a fost încălzit la 40°C, a fost agitat timp de 30 de minute și a fost tratat din nou cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (1,14 M; 125 mL, 142

mmoli). După ce acest amestec a fost agitat timp de 80 de minute, a fost adăugată apă (75 mL) și agitarea a fost continuată timp de 10 minute. Stratul organic a fost supus la distilare la 60 °C și 500 mbar, până când amestecul a fost redus la 5 volume. A fost adăugat 2-metiltetrahidrofuran (125 mL), temperatura a fost ajustată la 45 °C până la 50 °C, iar amestecul a fost filtrat prin pământ de diatomee. A fost utilizat 2-metiltetrahidrofuran suplimentar (50 ml) pentru a clăti stratul de filtrare, iar filtratele combinate au fost distilate la 60 °C și 500 mbar până la aproximativ 3 volume. Căldura a fost crescută la 80 °C până când solidele din partea de jos a reactorului au fost eliberate, apoi a fost scăzută la 50 °C. Materialul rezultat a fost tratat la 50 °C timp de 15 minute cu heptan (250 ml) și a fost lăsat să se agite la 50 °C timp de 90 de minute. Apoi a fost răcit la 20 °C cu o viteză de 1 °C/minut și a fost lăsat să se agite timp de 3 zile, după care a fost diluat la un volum de 600 mL prin adăugare a 10% moli de 2-metiltetrahidrofuran în heptan. Filtrarea a furnizat o turtă de filtrare, care a fost clătită cu heptan (75 ml) și a fost uscată la 50 °C *în vid* peste noapte, furnizând (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (14) sub forma unui solid. Randament: 29,63 g, 64,06 mmoli, 73%. Puritate HPLC: 100%. LCMS *m/z* 463,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ [8,81 (d, *J* = 4,8 Hz) și 8,80 (d, *J* = 4,7 Hz), total 2H], [8,12 (s) și 8,10 (s), total 1H], [7,90 (s) și 7,87 (s), total 1H], [7,33 (s) și 7,23 (s), total 1H], 7,30 - 7,26 (m, 1H), [6,75 (d, *J* = 4,8 Hz) și 6,69 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], [4,15 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,83 (s) și 3,82 (s), total 3H], [3,78 - 3,71 (m), 3,61 - 3,49 (m), 3,47 - 3,41 (m), 3,42 (d, *J* = 11,2 Hz), 3,32 - 3,28 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de apă), și 3,25 (d, *J* = 10,4 Hz), total 4H], [2,80 - 2,65 (m) și 2,5 - 2,43 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 2H], [2,59 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,03 - 1,94 (m) și 1,87 - 1,72 (m), total 3H], 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 3H).

Achiziția de date de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru* Exemplul 14 *cristalin

O probă din Exemplul 14 (preparată în mod substanțial așa cum este descris în această metodă de sinteză alternativă, cu excepția faptului că în Etapa 4, filtrarea prin partea de pământ de diatomee a fost înlocuită cu tratarea amestecului cu SiliaMetS® Thiol urmat de filtrare. SiliaMetS® Thiol: Silicycle Inc., numărul de produs

R51030B) a fost măcinată și supusă analizei de difracție de raze X în pulbere (PXRD) și s-a dovedit că este un material cristalin (denumit Forma I).

Analiza de difracție de raze X în pulbere a fost efectuată utilizând un difractometru BrukerAXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație de cupru (Cu). Fanta de divergență a fost stabilită la 15 mm cu iluminare continuă. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD stabilită la 4,123 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și, respectiv, 40 mA. În plus, a fost folosit detectorul cu dispersie de energie, un filtru de nichel. Datele au fost colectate în goniometrul Teta-Teta la lungimea de undă Cu de la 3,0 la 40,0 grade 2-Teta folosind o dimensiune a pasului de 0,0100 grade și un timp al pasului de 1,0 secundă. Ecranul împotriva împrăștierii a fost stabilit la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un un suport de probă din silicon cu fundal scăzut și rotite la 15 rotații/min în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA Diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea vârfurilor. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost făcute manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual, iar pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost separate sau au fost în concordanță cu zgomotul nu au fost selectate. O eroare tipică asociată cu poziția vârfului de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2-Teta (USP-941).

Un model de difracție reprezentativ a fost observat pentru Forma I din Exemplul 14 și este arătat în Figura 1. O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de grad 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă de ≥ 3,0% ale unei PXRD din proba de **Exemplul 14** cristalin sunt arătate în Tabelul X1 de mai jos.

Tabelul X1

Unghi (2 teta)	**Intensitate relativă (%)**
8,2	8,6
8,7	45,6
11,1	65,9
12,6	28,7
12,7	17,8
13,3	10,6
15,7	5,0
16,4	6,3
17,5	12,1
18,0	46,3
18,2	45,7
19,4	7,6
20,3	38,0
20,8	9,9
21,1	9,2
21,3	14,6
22,1	7,9
22,4	7,5
24,8	4,6
25,1	10,2
26,0	100,0

26,3	57,0
27,9	4,2
28,5	14,0
Unghi (2 teta)	**Intensitate relativă (%)**
28,8	6,1
29,1	4,8
33,1	3,4
35,2	4,7
37,1	3,0

În unele variante de realizare, prezenta invenţie furnizează o formă cristalină de (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă. În unele alte variante de realizare, prezenta invenţie furnizează o formă cristalină de (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă care este denumită Forma I.

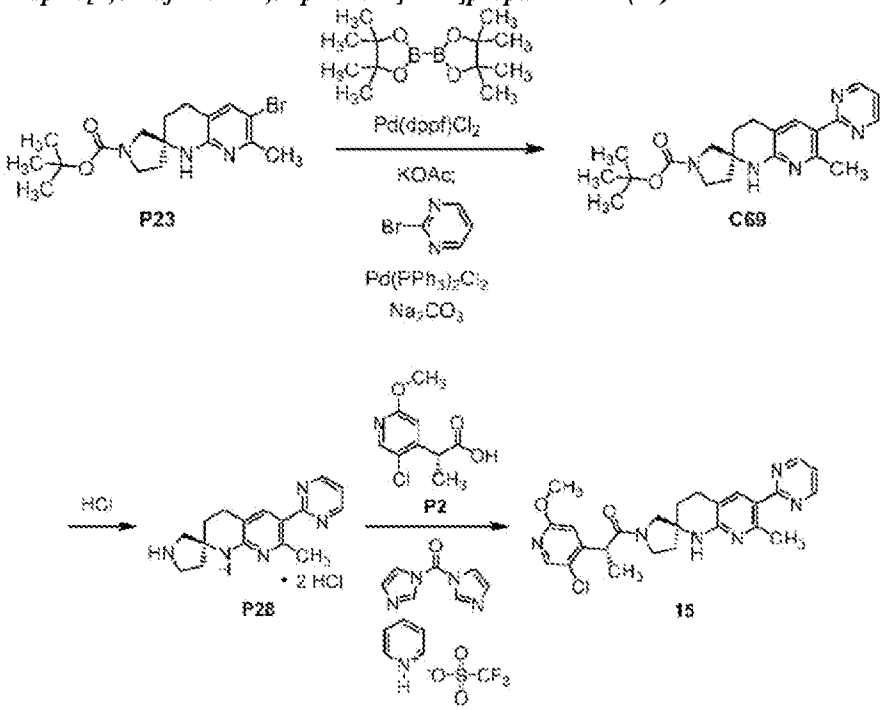
În unele variante de realizare, Forma I (din Exemplul 14) prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, selectat dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 + 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 8,7 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 11,1 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin un vârf caracteristic, în termeni de 2θ, la 13,3 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 ± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; şi 11,1 + 0,2. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 13,3 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 + 0,2. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; şi 26,0 + 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 + 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; şi 26,0 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin patru (de ex., 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, aşa cum este enumerat în Tabelul X1.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere, în mod substanţial, aşa cum este arătat în Figura 1.

Exemplul 15 (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (15)



Etapa 1. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8 naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil (C69).

Un amestec de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (249 mg, 0,981 mmoli), **P23** (250 mg, 0,654 mmoli), bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II), complex de diclormetan (26,7 mg, 32,7 μmoli) şi acetat de potasiu uscat în cuptor (257 mg, 2,62 mmoli) în 1,4-dioxan (12 mL) a fost degazat prin barbotare cu azot prin acesta timp de 5 minute. După ce flaconul de reacţie a fost sigilat, acesta a fost încălzit la 100 °C într-un bloc de aluminiu timp de 2 ore, apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. 2-Brompirimidină (109 mg, 0,686 mmoli), diclorbis(trifenilfosfină)paladiu (II) (22,9 mg, 32,6 μmoli) şi o soluţie degazată de carbonat de sodiu apos (2,0 M; 0,817 mL, 1,63 mmoli) au fost apoi adăugate la amestecul de reacţie şi au fost încălzite la 90 °C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost diluat cu acetat de etil şi a fost filtrat prin pământ de diatomee. Stratul organic al filtratului a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat şi a fost concentrat *în vid*; cromatografia pe silicagel (eluanţi: 20%, apoi 50%, apoi 100% acetat de etil în heptan) a furnizat **C69** sub forma unui solid alb. Randament:
55,0 mg, 0,144 mmoli, 22%. LCMS *m/z* 382,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,62 - 3,26 (m, 4H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,06 - 1,77 (m, 4H), 1,46 (br s, 9H).

Etapa 2. Sinteza (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (P28).

O soluţie de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4,0 M; 0,144 mL, 0,576 mmoli) a fost adăugată la o soluţie de **C69** (55,0 mg, 0,144 mmoli) într-un amestec de diclormetan (0,5 mL) şi 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ol (0,5 mL), iar amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza LCMS a indicat transformarea în **P28:** LCMS *m/z* 282,3 $[M+H]^+$. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid,* furnizând **P28** sub forma unei gume galbene. Randament: 50 mg, 0,141 mmoli, 98%.

Etapa 3. Sinteza (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei (15).

Trifluormetansulfonat de piridiniu (35,6 mg, 0,155 mmoli) a fost adăugat la o soluţie de **P2** (16,7 mg, 77,4 μmoli) în acetonitril (1 ml). Soluţia rezultată a fost tratată într-o porţie cu 1,1'-carbonildiimidazol (12,6 mg, 77,7 μmoli), şi amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute. O soluţie de **P28** (25,0 mg, 70,6 μmoli) în acetonitril (2 mL) a fost adăugată apoi într-o porţie, şi agitarea a fost continuată la temperatura camerei timp de 3 ore, după care amestecul de reacţie a fost diluat cu soluţie apoasă de clorură de amoniu şi a fost extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate *în vid.* Purificare prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 20% până la 100% acetat de etil în heptan) urmată de cromatografie de fluid supercritic

(Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă 9:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu; debit:

75 ml/minut; Contrapresiune: 150 bari) au dat (2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă (**15**). Randament: 5,9 mg, 12 μmoli, 17%. LCMS *m/z* 479,3 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, *J* = 5,0 Hz) și 8,81 (d, *J* = 5,0 Hz), total 2H], [8,15 (s) și 8,14 (s), total 1H], [7,85 (s) și 7,81 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,81 (s) și 6,76 (s), total 1H], [4,32 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,23 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], 3,91 (br s, 3H), [3,9 - 3,83 (m) și 3,76 - 3,52 (m), total 3H], [3,49 (d, *J* = 12,2 Hz) și 3,38 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 1H], [2,93 - 2,72 (m) și 2,56 - 2,47 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,16 - 2,07 (m) și 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,80 - 1,73 (m, 1H), [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H].

Etapa alternativă 3. Sinteza (2R)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onei (15) pentru determinarea cu raze X a structurii cristaline.

Trifluormetansulfonat de piridiniu (112 mg, 0,487 mmoli) a fost adăugat la o soluție de **P2** (material din *Preparatele P2 și P3;* 50,0 mg, 0,232 mmoli) în acetonitril (3 mL). Soluția rezultată a fost tratată într-o porție cu 1,1'-carbonildiimidazol (39,5 mg, 0,244 mmoli), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. O soluție de **P28** (82,1 mg, 0,232 mmoli) a fost apoi adăugată într-o porție; după 1 oră, a fost adăugată o picătură de apă pentru a furniza o soluție. După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, analiza LCMS a indicat transformarea în **15:** LCMS *m/z* 479,3 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost apoi împărțit între acetat de etil și soluție apoasă de bicarbonat de sodiu; stratul organic a fost spălat succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat și a fost concentrat *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a dat (2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-9*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă (**15**) sub forma unui solid. Randament: 102 mg, 0,213 mmoli, 92%.

Acest material a fost dizolvat într-un amestec (aproximativ 12 mL) de acetat de etil 10% în heptan prin aplicare de căldură. Soluția a fost lăsată să se răcească și apoi să stea, parțial acoperită, la temperatura camerei timp de 3 zile. Solidul rezultat a furnizat un cristal pentru determinarea cu raze X a structurii (vezi mai jos). ***Determinarea cu raze X a structurii unui monocristal de 15 Analiza cu raze X a unui monocristal***

Colectarea datelor a fost efectuată pe un difractometru Bruker D8 Venture la temperatura camerei. Colectarea datelor a constat în scanări omega și phi. Tipul de dimensiuni micro și multidomeniu al materialului cristalin utilizat a produs difracție Teta peste regiunea de rezoluție de 0,90-0,94 Å.

Structura a fost rezolvată prin fază intrinsecă folosind suita de software SHELX în grupul *P*1 de clasă triclinică. Structura a fost ulterior rafinată prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice completă. Toți atomii care nu sunt hidrogen au fost găsiți și rafinați folosind parametri de deplasare anizotropică.

Atomii de hidrogen localizați pe azot au fost găsiți din harta diferențelor Fourier și au fost rafinați cu distanțe restrânse. Atomii de hidrogen rămași au fost plasați în poziții calculate și au fost lăsați să se deplaseze pe atomii lor purtători. Rafinarea finală a inclus parametri de deplasare izotropi pentru toți atomii de hidrogen.

Analiza structurii absolute folosind metode de probabilitate (Hooft, 2008) a fost efectuată folosind PLATON (Spek). Rezultatele indică faptul că structura absolută a fost corect atribuită. Metoda calculează că probabilitatea ca structura să fie corect atribuită este de 100%. Parametrul Hooft este raportat ca 0,04 cu un esd (deviația standard estimată) de (3), iar parametrul lui Parson este raportat ca 0,05 cu un esd de (3).

Indicele R final a fost de 6,9%. O ultimă diferență Fourier a dezvăluit că nicio densitate de electroni nu este lipsă sau eronată.

Informații pertinente privind cristalele, colectarea și rafinarea datelor sunt rezumate în Tabelul E. Coordonatele atomice, lungimile legăturilor și parametri de deplasare sunt enumerate în Tabelele F - H.

Software și referințe

Vezi lista furnizată mai sus pentru *Determinarea cu raze X a structurii unui monocristal* ***14.***

Tabelul E. Datele cristalului și rafinarea structurii pentru **15.**

Formula empirică	C25H27ClN6O2	
Greutatea formulei	478,97	
Temperatură	296(2) K	
Lungime de undă	1,54178 Å	
Sistem de cristal	Triclinică	

Grup spațial	*P*1	
Dimensiunile celulei unitare	a = 10,4985(18) A *b* = 10,6212(19) A *c* = 11,0122(12)Å	*α* = 81,230(9)° *β* = 79,685(8)° *γ* = 79,614(10)°
Volum	1178,9(3) Å^3	
Z	2	
Densitate (calculată)	1,349 Mg/m^3	
Coeficient de absorbție	1,722 mm^{-1}	
F(000)	504	
Dimensiunea cristalului	0,060 × 0,060 × 0,010 mm^3	
Interval Teta pentru colectarea datelor	6,184 până la 59,264°	
Intervale de indici	-11<=*h*<=10, -11<=*k*<=11, -10<=*l*<=12	
Imagini reflectate adunate	4221	
Imagini reflectate independente	3443 [R_{int} = 0,0452]	
Completitudine la teta = 59,264°	74,4%	
Corecția absorbției	Empiric	
Metodă de rafinare	Cele mai mici pătrate cu matrice completă sunt activate F^2	
Date / restricții / parametri	3443 / 5 / 625	
Calitatea bună a potrivirii pe F^2	1,015	
Indici R finali [$I>2\sigma(I)$]	*R*1 = 0,0683, *wR*2 = 0,1935	
Indici R (toate datele)	*R*1 = 0,0784, *wR*2 = 0,2014	
Parametru de structură absolută	0,03(2)	
Coeficient de extincție	N/A	
Cea mai mare diferență între vârf și decalaj	0,260 și -0,298 e.Å^{-3}	

Tabelul F. Coordonate atomice (× 10^4) și parametri de deplasare izotropi echivalenți (Å^2 × 10^3) pentru **15.** U(echivalent) este definit ca o treime din urma tensorului U^{ij} ortogonalizat.

	x	y	z	U(echivalent)
Cl(1)	6162(5)	4556(4)	11470(4)	125(2)
	x	y	z	U(echivalent)
Cl(2)	4027(3)	11950(3)	2739(3)	86(1)
N(1)	11100(10)	-1274(12)	12928(11)	78(3)
N(2)	12296(10)	-2540(12)	11435(11)	80(3)
N(3)	11631(8)	868(10)	8803(9)	61(3)
N(4)	11360(9)	3087(10)	8424(9)	68(3)
N(5)	9017(9)	5024(10)	7873(9)	67(3)
N(6)	5332(9)	8256(11)	10307(10)	72(3)
N(7)	-1168(11)	7183(13)	11403(11)	88(4)
N(8)	-2377(10)	8821(12)	12537(12)	83(4)
N(9)	-1657(9)	11396(11)	9171(10)	68(3)
N(10)	-1362(10)	11712(11)	7026(11)	73(3)
N(11)	1032(10)	12150(10)	5137(10)	70(3)
N(12)	4409(9)	8180(11)	3666(10)	71(3)
O(1)	7653(9)	5298(12)	6446(9)	102(4)
O(2)	5331(8)	9404(9)	8371(9)	84(3)

O(3)	2327(9)	13665(9)	4947(11)	100(3)
O(4)	4159(11)	6908(9)	5559(10)	98(3)
O(1)	11155(16)	-2308(19)	13774(16)	101(5)
C(2)	11720(14)	-3506(16)	13502(17)	89(5)
C(3)	12286(14)	-3571(13)	12349(18)	86(5)
C(4)	11689(11)	-1436(14)	11799(12)	67(3)
C(5)	11631(10)	-254(12)	10866(11)	62(3)
C(6)	11710(9)	-233(11)	9576(12)	60(3)
C(7)	11862(12)	-1425(13)	8971(13)	75(4)
C(8)	11460(10)	1989(12)	9247(11)	61(3)
	x	y	z	U(echivalent)
C(9)	11378(10)	2074(12)	10523(11)	60(3)
C(10)	11467(10)	940(13)	11319(12)	62(3)
C(11)	11182(12)	3353(14)	10987(11)	73(4)
C(12)	11518(12)	4419(14)	9962(13)	76(4)
C(13)	10902(10)	4341(13)	8816(12)	65(3)
C(14)	11176(13)	5386(15)	7705(14)	84(4)
C(15)	10092(11)	5415(13)	6946(11)	71(4)
C(16)	9390(11)	4583(12)	9082(11)	64(3)
C(17)	7821(13)	5021(14)	7545(11)	72(4)
C(18)	6709(11)	4755(13)	8557(13)	72(3)
C(19)	5586(14)	4333(18)	8079(17)	101(5)
C(20)	6199(11)	5987(14)	9216(12)	68(3)
C(21)	5946(10)	7194(12)	8450(12)	64(3)
C(22)	5527(10)	8276(13)	9099(13)	65(3)
C(23)	5014(14)	10543(15)	9005(16)	89(4)
C(24)	5559(12)	7091(15)	10974(13)	81(4)
C(25)	5945(12)	5998(14)	10461(13)	75(4)
C(26)	-1245(16)	6381(17)	12445(16)	95(5)
C(27)	-1873(15)	6660(20)	13529(17)	95(5)
C(28)	-2410(14)	7950(20)	13559(15)	95(5)
C(29)	-1732(11)	8410(14)	11493(12)	68(3)
C(30)	-1664(10)	9299(14)	10335(13)	72(4)
C(31)	-1749(10)	10643(14)	10277(12)	68(3)
C(32)	-1946(13)	11343(15)	11388(15)	88(4)
C(33)	-1446(11)	10898(14)	8114(13)	72(4)
	x	y	z	U(echivalent)
C(34)	-1396(11)	9544(13)	8072(12)	67(3)
C(35)	-1483(10)	8810(12)	9214(12)	62(3)
C(36)	-1180(13)	9021(13)	6858(13)	78(4)
C(37)	-1550(12)	10052(14)	5801(13)	77(4)
C(38)	-893(11)	11211(14)	5831(12)	72(4)
C(39)	-1136(15)	12299(16)	4759(14)	89(4)

C(40)	-50(13)	13094(14)	4635(13)	80(4)
C(41)	622(11)	10909(11)	5577(12)	66(3)
C(42)	2171(13)	12537(13)	5212(11)	70(4)
C(43)	3280(12)	11502(13)	5641(12)	67(3)
C(44)	4468(15)	12138(18)	5781(17)	100(5)
C(45)	3660(11)	10362(12)	4923(13)	67(3)
C(46)	3735(12)	9103(15)	5546(11)	70(3)
C(47)	4094(11)	8102(14)	4900(15)	77(4)
C(48)	4662(15)	5801(14)	4915(15)	88(4)
C(49)	4354(12)	9371(14)	3082(14)	76(4)
C(50)	3994(11)	10478(13)	3653(12)	65(4)

Tabelul G. Lungimi de legături [A] pentru **15**.

Cl(1)-C(25)	1,754(13)
Cl(2)-C(50)	1,728(11)
N(1)-C(4)	1,307(18)
N(1)-C(1)	1,328(18)
N(2)-C(4)	1,313(18)
N(2)-C(3)	1,370(17)
N(3)-C(8)	1,326(16)
N(3)-C(6)	1,336(14)
N(4)-C(8)	1,364(14)
N(4)-C(13)	1,436(17)
N(4)-H(4X)	0,99(3)
N(5)-C(17)	1,367(17)
N(5)-C(16)	1,441 (16)
N(5)-C(15)	1,454(14)
N(6)-C(22)	1,307(17)
N(6)-C(24)	1,344(17)
N(7)-C(26)	1,320(18)
N(7)-C(29)	1,340(18)
N(8)-C(29)	1,319(19)
N(8)-C(28)	1,342(19)
N(9)-C(33)	1,317(19)
N(9)-C(31)	1,350(16)
N(10)-C(33)	1,366(16)
N(10)-C(38)	1,464(19)
C(13)-C(14)	1,545(17)
C(14)-C(15)	1,52(2)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700

C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700
C(17)-C(18)	1,498(17)
C(18)-C(19)	1,53(2)
C(18)-C(20)	1,56(2)
C(18)-H(18)	0,9800
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(25)	1,35(2)
C(20)-C(21)	1,433(17)
C(21)-C(22)	1,408(19)
C(21)-H(21)	0,9300
C(23)-H(23A)	0,9600
C(23)-H(23B)	0,9600
C(23)-H(23C)	0,9600
C(24)-C(25)	1,33(2)
C(24)-H(24)	0,9300
C(26)-C(27)	1,30(3)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(28)	1,39(2)
C(27)-H(27)	0,9300
C(28)-H(28)	0,9300
C(29)-C(30)	1,465(18)
C(30)-C(35)	1,38(2)
C(30)-C(31)	1,407(19)
C(31)-C(32)	1,49(2)
C(32)-H(32A)	0,9600
C(32)-H(32B)	0,9600
C(32)-H(32C)	0,9600
C(33)-C(34)	1,44(2)
C(34)-C(35)	1,372(17)
C(34)-C(36)	1,49(2)
C(35)-H(35)	0,9300
C(36)-C(37)	1,525(18)
C(36)-H(36A)	0,9700
C(36)-H(36B)	0,9700
C(37)-C(38)	1,52(2)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-C(39)	1,543(19)
C(38)-C(41)	1,547(16)
C(39)-C(40)	1,51(2)

C(39)-H(39A)	0,9700
C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-H(41A)	0,9700
C(41)-H(41B)	0,9700
C(42)-C(43)	1,538(18)
C(43)-C(45)	1,502(19)
C(43)-C(44)	1,56(2)
C(43)-H(43)	0,9800
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(50)	1,372(18)
C(45)-C(46)	1,403(18)
C(46)-C(47)	1,33(2)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-H(48A)	0,9600
C(48)-H(48B)	0,9600
C(48)-H(48C)	0,9600
C(49)-C(50)	1,38(2)
C(49)-H(49)	0,9300

Transformări de simetrie utilizate pentru a genera atomi echivalenți.

Tabelul H. Parametri de deplasare anizotropică ($Å^2 \times 10^3$) pentru **15.** Exponentul factorului de deplasare anizotrop ia forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	182(4)	78(3)	80(3)	15(2)	22(3)	9(3)
Cl(2)	99(2)	68(2)	76(2)	14(2)	0(2)	-10(2)
N(1)	81(7)	66(8)	74(8)	7(6)	7(6)	-12(5)
N(2)	78(6)	60(8)	93(8)	7(6)	-13(6)	-2(6)
N(3)	57(5)	44(7)	74(7)	3(5)	-6(4)	3(4)
N(4)	78(6)	53(7)	58(6)	6(5)	0(5)	2(5)
N(5)	75(6)	59(7)	53(6)	7(5)	6(5)	1 (5)
N(6)	76(6)	63(8)	69(8)	-1(6)	4(5)	-10(5)
N(7)	97(8)	76(10)	75(8)	4(6)	2(6)	2(6)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(8)	72(6)	86(10)	88(9)	-1(7)	-2(6)	-28(6)
N(9)	62(5)	64(7)	67(7)	-6(5)	15(5)	-7(5)
N(10)	82(6)	48(7)	76(7)	-3(5)	15(5)	-4(5)
N(11)	78(7)	51(7)	67(6)	5(5)	5(5)	-2(5)
N(12)	83(7)	63(8)	56(7)	-8(5)	8(5)	2(5)
O(1)	93(6)	130(10)	65(6)	0(6)	-2(5)	14(6)
O(2)	96(6)	53(6)	89(6)	4(5)	2(5)	-3(5)
O(3)	104(7)	45(6)	138(9)	-7(6)	19(6)	-16(5)

O(4)	137(8)	41(6)	104(7)	7(5)	-3(6)	-9(5)
C(1)	115(11)	86(14)	87(11)	22(10)	0(9)	-19(9)
C(2)	89(9)	72(13)	97(12)	36(10)	-12(8)	-29(8)
C(3)	90(9)	36(9)	135(15)	3(8)	-36(10)	-10(7)
C(4)	61(7)	59(9)	69(9)	10(6)	-2(6)	-6(6)
C(5)	61(7)	57(9)	56(7)	4(6)	9(5)	-4(5)
C(6)	48(6)	42(8)	84(9)	-1(6)	-4(6)	2(5)
C(7)	82(7)	55(9)	75(8)	5(6)	-3(6)	3(6)
C(8)	55(6)	51(9)	64(8)	13(6)	-1(5)	4(5)
C(9)	63(7)	43(8)	69(8)	5(6)	-7(6)	-7(5)
C(10)	59(6)	62(9)	63(7)	0(6)	-14(5)	-4(6)
C(11)	80(7)	75(10)	55(7)	6(6)	-15(6)	4(6)
C(12)	83(8)	58(9)	85(9)	-8(7)	-10(7)	-8(6)
C(13)	63(7)	53(9)	67(8)	3(6)	6(6)	-3(6)
C(14)	87(9)	55(9)	93(10)	3(7)	22(3)	-12(7)
C(15)	86(8)	53(8)	57(7)	4(6)	16(6)	1(6)
C(16)	75(7)	43(7)	63(7)	4(5)	-5(6)	1(5)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(17)	94(10)	67(9)	40(7)	2(5)	0(6)	10(7)
C(18)	74(7)	54(9)	81(9)	-1(6)	-9(7)	-1(6)
C(19)	94(10)	92(13)	122(13)	-32(10)	-13(9)	-15(8)
C(20)	58(6)	66(9)	70(9)	-2(6)	4(6)	-5(5)
C(21)	57(6)	50(8)	75(8)	-5(6)	3(6)	1(5)
C(22)	55(6)	59(9)	74(9)	8(6)	-10(6)	-5(5)
C(23)	91(9)	54(10)	117(12)	1(8)	-18(8)	-10(7)
C(24)	82(8)	79(12)	65(8)	-12(7)	22(7)	3(7)
C(25)	77(8)	65(10)	66(9)	10(7)	14(7)	-5(7)
C(26)	115(11)	78(13)	79(11)	14(9)	-8(9)	-8(8)
C(27)	92(10)	96(15)	91(12)	34(10)	-27(9)	-29(9)
C(28)	98(10)	115(16)	74(10)	-15(9)	7(8)	-42(10)
C(29)	53(6)	71(10)	72(9)	3(7)	6(6)	-16(6)
C(30)	53(7)	72(10)	78(9)	-4(7)	18(6)	-4(6)
C(31)	62(7)	70(10)	67(8)	-5(7)	13(6)	-19(6)
C(32)	85(8)	72(10)	101(11)	-10(8)	17(8)	-23(7)
C(33)	62(7)	70(10)	68(8)	4(7)	17(6)	-7(6)
C(34)	59(7)	60(9)	78(9)	-12(6)	3(6)	-6(6)
C(35)	58(6)	40(8)	83(9)	-5(6)	2(6)	-4(5)
C(36)	83(8)	57(9)	87(9)	-7(7)	12(7)	-20(6)
C(37)	68(7)	79(11)	85(9)	-15(7)	-9(6)	-13(7)
C(38)	65(7)	70(10)	70(8)	-2(7)	7(6)	-2(6)
C(39)	109(10)	73(11)	79(10)	-5(8)	-10(8)	-4(8)
C(40)	97(9)	57(9)	71(8)	2(6)	4(7)	5(7)
C(41)	79(7)	36(7)	72(8)	-5(5)	6(6)	-2(5)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(42)	88(9)	54(9)	58(7)	-6(6)	25(6)	-16(7)
C(43)	82(8)	59(9)	56(7)	-1(6)	-7(6)	-12(6)

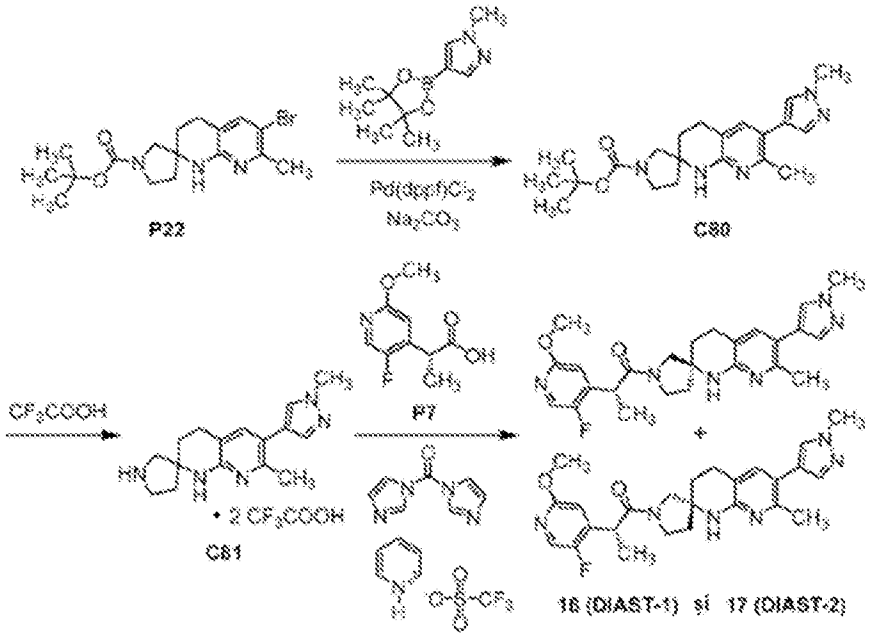
C(44)	104(10)	85(13)	112(12)	5(9)	-21(9)	-26(9)
C(45)	63(7)	44(8)	85(10)	-9(6)	11(6)	-5(5)
C(46)	76(7)	76(11)	45(7)	8(6)	2(6)	-4(7)
C(47)	62(7)	54(10)	101(12)	18(8)	-10(7)	0(6)
C(48)	119(11)	41(9)	98(10)	12(7)	-17(8)	-11(7)
C(49)	82(8)	55(10)	76(9)	6(7)	3(7)	2(7)
C(50)	65(7)	58(9)	63(8)	17(6)	-1(6)	-15(6)

Astfel, stereochimia absolută a compusului din Exemplul 15 a fost determinată prin cristalografie cu raze X a monocristalului. Figura 2 este structura unui monocristal obținută cu raze X (desen ORTEP) a compusului cristalin din Exemplul 15: (2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă.

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină a (2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei. În unele variante de realizare suplimentare, forma cristalină a (2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei este cea descrisă (sau preparată) în Exemplul 15.

Exemplele 16 și 17

(2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1 (16) și (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2 (17)



Etapa 1. Sinteza 7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de terț-butil (C80).

Un amestec de **P22** (100 mg, 0,262 mmoli), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (109 mg, 0,524 mmoli), bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu (II), complex de diclormetan (10,7 mg, 13,1 μmoli) și soluție apoasă de carbonat de sodiu (2,0 M; 0,33 mL, 0,66 mmoli) în 1,4dioxan (3 mL) a fost barbotat cu azot. Flaconul de reacție a fost sigilat și a fost încălzit la 80 °C peste noapte, după care analiza LCMS a indicat transformarea în **C80:** LCMS *m/z* 384,3 $[M+H]^+$. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, acesta a fost împărțit între acetat de etil și apă, iar stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate și purificate prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan) pentru a se obține **C80** sub forma unui solid. Randament: 93 mg, 0,24

mmoli, 92%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d), vârfuri caracteristice: δ 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62 - 3,26 (m, 4H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), [1,47 (s) și 1,45 (s), total 9H].

Etapa 2. Sinteza 7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare bis(tritluoracetat) (C81).

Acid trifluoracetic (1,0 ml) a fost adăugat la o soluție de **C80** (92 mg, 0,24 mmoli) în diclormetan (3 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi a fost concentrat *în vid,* iar reziduul a fost co-evaporat de două ori cu acetat de etil/heptan pentru a se obține **C81** sub forma unei gume.

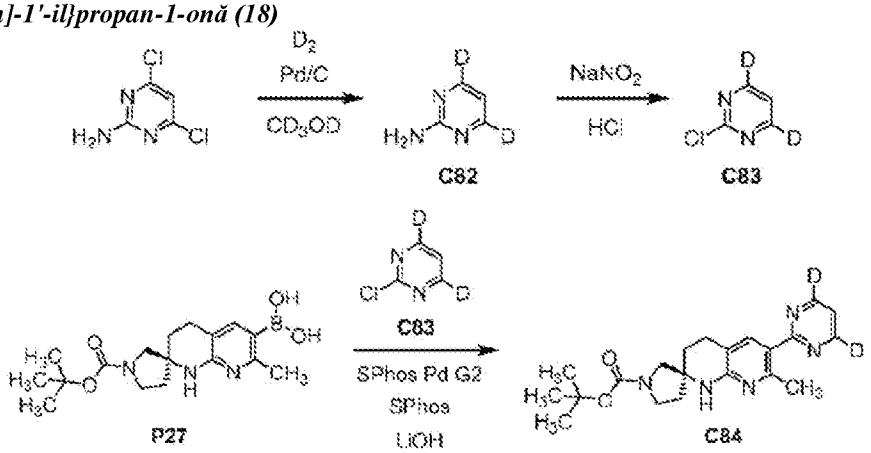
Randament: 128 mg, presupus cantitativ. LCMS *m/z* 284,2 [M+H]+.

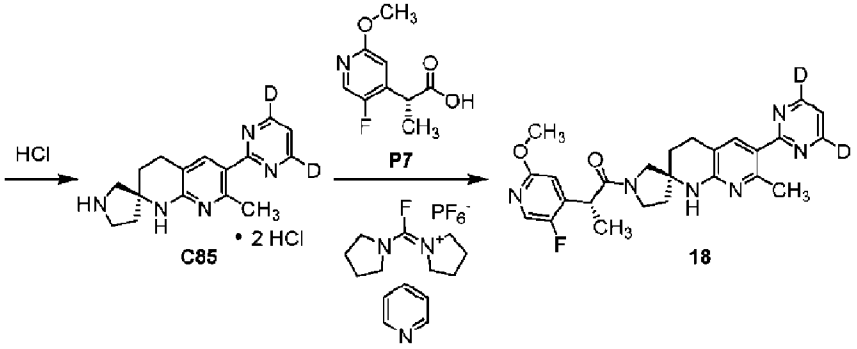
Etapa 3. Sinteza (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei, DIAST-1 (16) și a (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-6-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onei, DIAST-2 (17).

La o soluție de **P7** (23,9 mg, 0,120 mmoli) în acetonitril (1 mL) a fost adăugat trifluormetansulfonat de piridiniu (57,8 mg, 0,252 mmoli), urmat de 1,1'carbonildiimidazol (20,4 mg, 0,126 mmoli). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute, a fost adăugată o soluție de **C81** (34,0 mg, 66,5 μmoli) în acetonitril și agitarea a fost continuată peste noapte la temperatura camerei. Analiza LCMS în acest moment a indicat prezența produsului de cuplare: LCMS *m/z* 465,3 $[M+H]^+$. Amestecul de reacție a fost apoi împărțit între diclormetan și soluție apoasă diluată cu clorură de amoniu; stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat în vid. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a fost urmată de cromatografie de fluid supercritic (Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu; Debit: 75 mL/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **16** {(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1}, și diastereomerul care a eluat al doilea, **17** {(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2}.

16 - Randament: 7,3 mg, 15,7 μmoli, 24%. LCMS *m/z* 465,5 $[M+H]^*$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,67 (s) și 7,67 (s), total 1H], 7,55 - 7,52 (m, 1H), [7,29 (s) și 7,27 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,72 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,18 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,92 (s) și 3,92 (s), total 3H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [3,88 - 3,83 (m), 3,75 - 3,56 (m), și 3,54 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,1 Hz), total 3H], [3,45 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz) și 3,36 (d, *J* = 10,6 Hz), total 1H], [2,89 - 2,70 (m) și 2,59 - 2,49 (m), total 2H], [2,37 (s) și 2,34 (s), total 3H], 2,13 - 1,81 (m, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 3H). Timp de retenție: 3,71 minute [Condiții analitice. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: dioxid de carbon 3:1 / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari].

17 - Randament: 6,2 mg, 13,3 μmoli, 20%. LCMS *m/z* 466,6 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 4,64 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **16**). ***Exemplul 18 (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2S)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă (18)***





Etapa 1. Sinteza (4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-aminei (C82).

La o soluție de 4,6-diclorpirimidin-2-amină (500 mg, 3,05 mmoli) în metanold_4 (10 mL) au fost adăugate paladiu pe cărbune (100 mg) și trietilamină (1,3 mL, 9,3 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat sub deuteriu gazos la 20°C timp de 6 ore, după care a fost filtrat pentru a îndepărta catalizatorul. După ce catalizatorul colectat a fost spălat cu metanol (2 x 10 ml), filtratele combinate au fost concentrate *în vid,* apoi au fost supuse cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 80% acetat de etil în eter de petrol), pentru a se obține **C82** sub forma unui solid alb.

Randament: 210 mg, 2,16 mmoli, 71%. LCMS *m/z* 98,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,60 -6,52 (br s, 2H), 6,53 (s, 1H).

Etapa 2. Sinteza 2-cloro(4,6-$^2H_2$)pirimidinei (C83).

Intermediarul **C82** (210 mg, 2,16 mmoli) a fost adăugat în porții la acid clorhidric concentrat (0,7 mL) la 0°C, și amestecul rezultat a fost agitat până a devenit omogen. Soluția a fost apoi răcită la aproximativ -15 °C, după care a fost adăugată prin picurare o soluție rece de azotat de sodiu (298 mg, 4,32 mmoli) în apă (0,5 mL) timp de 1 oră, în timp ce temperatura de reacție a fost menținută între -15 °C și -10 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră și temperatura a fost lăsată să crească la aproximativ -5°C; apoi a fost neutralizat cu atenție la un pH de 7 prin adăugare de soluție apoasă de hidroxid de sodiu 30%, în timp ce temperatura de reacție a fost menținută sub 0 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu dietil eter (3x5 ml), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate în *vid* pentru a se obține **C83** sub forma unui solid alb. Randament: 115 mg, 0,987 mmoli, 46%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 1 H).

Etapa 3. Sinteza (2S)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatului de* terț-butil *(C84).

Un amestec de **C83** (40 mg, 0,34 mmoli), **P27** (119 mg, 0,34 mmoli), 2dicicloheхilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (SPhos; 5,6 mg, 14 μmoli), clor(2dicicloheхilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (SPhos Pd G2; 4,9 mg, 6,8 μmoli) și soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,4 mL, 0,8 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) a fost purjat cu azot timp de 3 minute, după care amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C timp de 4 ore. Apoi a fost concentrat *în vid;* reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 50% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C84** sub forma unui solid galben. Randament: 116 mg, 0,302 mmoli, 89%. LCMS *m/z* 384,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ [8,04 (s) și 8,01 (s), total 1H], 7,14 (s, 1H), 3,67 - 3,30 (m, 4H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), [2,74 (s) și 2,73 (s), total 3H], 2,12 - 1,79 (m, 4H), [1,47 (s) și 1,46 (s), total 9H].

Etapa 4. Sinteza (2S)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidinei], sare diclorhidrat (C85).

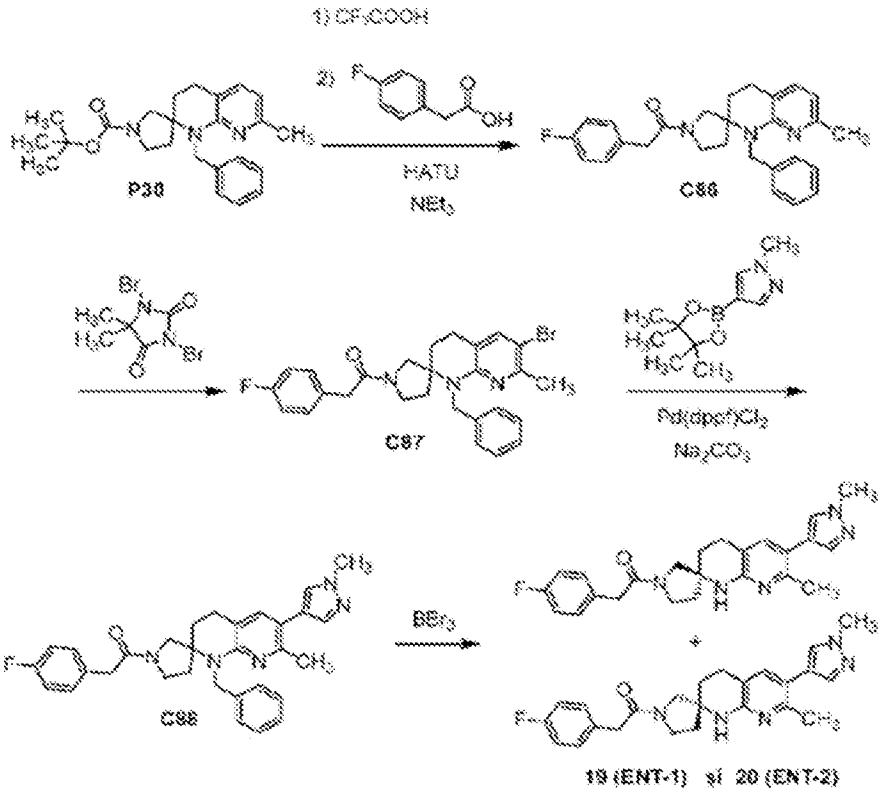
O soluție de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4 M; 3 mL) a fost adăugată la o soluție de **C84** (116 mg, 0,302 mmoli) în diclormetan (3 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 2 ore. Concentrarea *în vid* a dat **C85** sub forma unui solid galben. Randament: 108 mg, 0,303 mmoli, cantitativ. LCMS *m/z* 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 - 9,93 (br s, 1H), 9,82 - 9,67 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,50 - 3,34 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,26 - 2,07 (m, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H).

Etapa 5. Sinteza (2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-f(2S)-7-metil-6-[(4,6$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan1-onei (18).

O soluție de **C85** (80 mg, 0,22 mmoli), **P7** (45 mg, 0,23 mmoli), hexafluorfosfat de fluor-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)formamidiniu (BTFFH; 85 mg, 0,27 mmoli) și piridină (71 mg, 0,890 mmoli) în diclormetan (10 mL) a fost agitată la 25°C timp de 16 ore. După ce amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (10 mL), acesta a fost extras cu acetat de etil (2 x 20 mL); straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate *în vid.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol

în diclormetan) a dat (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă **(18)** sub forma unui solid alb. Randament: 27 mg, 58 μmoli, 26%. LCMS *m/z* 465,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,85 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (s) și 7,30 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,85 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,57 (m), 3,53 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, Δ_{VBA} = 35,5 Hz), și 3,39 (d, *J*= 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,75 (m) și 2,64 - 2,55 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,06 (m) și 2,05 - 1,85 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H].

Exemplele 19 și 20 2-(4-fluorfenil)-1-(7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro(1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]etan-1-onă, ENT-1 (19) și 2-(4-fluorfenil)-9-(7-metil6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]etan-1-onă, ENT-2 (20)



Etapa 1. Sinteza 1-(1-benzil-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei (C86).

Acid trifluoracetic (319 mg, 2,80 mmoli) a fost adăugat la o soluție de **P30** (110,0 mg, 0,280 mmoli) în diclormetan (4 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi a fost concentrat *în vid,* a fost co-evaporat cu acetat de etil de mai multe ori și a fost dizolvat în diclormetan (4 mL). Soluția rezultată a fost tratată cu trietilamină (84,9 mg, 0,839 mmoli), hexafluorfosfat de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*',-tetrametiluroniu (HATU; 117 mg, 0,308 mmoli) și acid (4-fluorfenil)acetic (43,1 mg, 0,280 mmoli) și a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. După îndepărtarea solventului *în vid,* reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) pentru a se obține **C86** sub forma unui solid brun deschis. Randament: 120 mg, 0,279 mmoli, cantitativ. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ [7,31 -7,13 (m), 7,13 -7,06 (m) și 7,05 - 6,91 (m), total 10H], 6,44 - 6,38 (m, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), [4,88 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,8 Hz) și 4,77 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,7 Hz), total 1H], [3,71 - 3,60 (m), 3,59 - 3,37 (m), și 3,33 - 3,24 (m), total 6H], [2,83 - 2,69 (m) și 2,62 - 2,51 (m), total 2H], 2,35 - 2,17 (m, 1H), [2,24 (s) și 2,23 (s), total 3H], 2,01 - 1,68 (m, 3H).

Etapa 2. Sinteza 1-(1-benzil-6-brom-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei (C87).

1,3-dibrom-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă (47,9 mg, 0,168 mmoli) a fost adăugată în câteva porții mici la o soluție la 0 °C de **C86** (120 mg, 0,279 mmoli) în diclormetan (5 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei; după 30 de minute, a fost observat **C87** prin analiză

LCMS: LCMS *m/z* 508,3 (este observat model de izotop de brom) $[M+H]^+$. După 1 oră, amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi a fost supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în heptan), furnizând **C87**. Randament: 65,0 mg, 0,128 mmoli, 46%. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ [7,35 - 7,17 (m), 7,16 - 7,08 (m), şi 7,05 - 6,91 (m), total 10H], [4,98 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,7 Hz) şi 4,98 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,8 Hz), total 1H], [4,80 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,8 Hz) şi 4,72 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 16,7 Hz), total 1H], [3,72 - 3,62 (m), 3,58 - 3,43 (m), şi 3,33 - 3,24 (m), total 6H], [2,85 - 2,69 (m) şi 2,62 - 2,48 (m), total 2H], 2,38 - 2,15 (m, 1H), [2,34 (s) şi 2,32 (s), total 3H], 2,01 - 1,70 (m, 3H).

Etapa 3. Sinteza 1-[1-benzil-7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(4-fluorfenil)etan-1-onei (C88).

Un flacon de reacţie a fost încărcat cu **C87** (65,0 mg, 0,128 mmoli), 1-metil-4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (33,1 mg, 0,159 mmoli), [1,1'bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II), complex de diclormetan (5,20 mg, 6,37 μmoli), soluţie apoasă de carbonat de sodiu (2,0 M; 0,127 mL, 0,254 mmoli) şi 1,4dioxan (3 ml). După ce flaconul a fost purjat cu azot, a fost sigilat şi a fost încălzit la

90 °C peste noapte, după care analiza LCMS a indicat transformarea în **C88:** LCMS *m/z* 510,4 $[M+H]^+$. Amestecul de reacţie a fost apoi răcit la temperatura camerei şi a fost împărţit între acetat de etil şi soluţie apoasă de clorură de amoniu. Stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil, şi straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate pe sulfat de magneziu, au fost filtrate şi concentrate în vid. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% metanol în diclormetan) a furnizat **C88** sub forma unui solid. Randament: 65,0 mg, 0,128 mmoli, cantitativ.

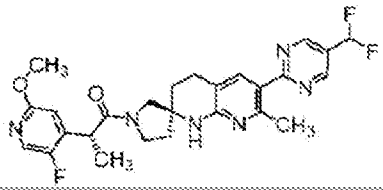
Etapa 4. Sinteza 2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin)-1'-il)etan-1-onei, ENT-1 (19) şi a 2-(4fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]etan-1-onei, ENT-2 (20).

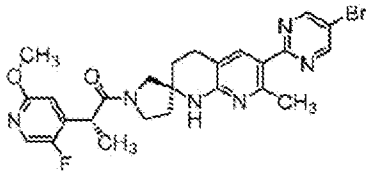
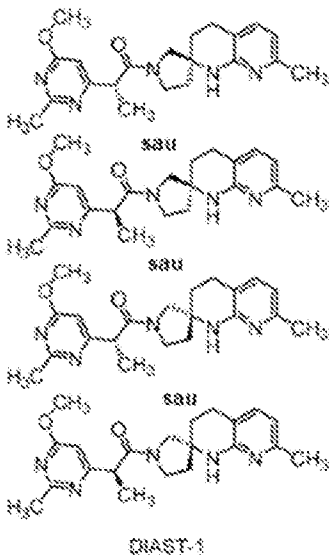
O soluţie de tribromură de bor în diclormetan (1,0 M; 0,765 mL, 0,765 mmoli) a fost adăugată la o soluţie la -78 °C de **C88** (65,0 mg, 0,128 mmoli) în diclormetan (3 mL), după care amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei şi a fost agitat timp de 15 ore. Apoi a fost tratat cu metanol (0,5 ml) şi a fost concentrat *în vid.* Separarea enantiomerilor componenţi a fost efectuată utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 83:7 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit **19** {2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]etan-1-onă, ENT-1}, şi diastereomerul care a eluat al doilea, **20** {2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]etan-1-onă, ENT-2}.

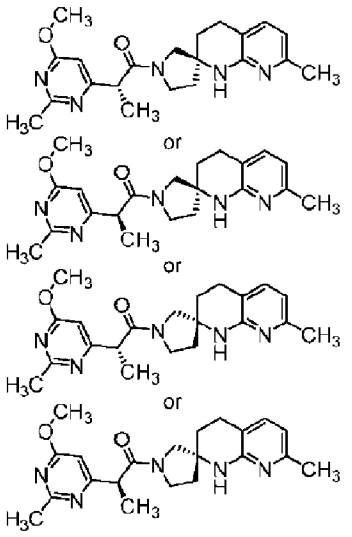
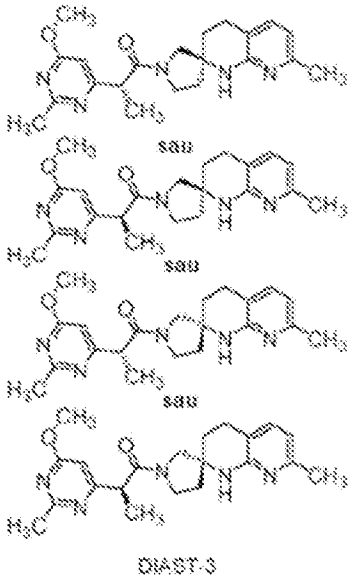
19 - Randament: 3,8 mg, 9,1 μmoli, 7%. LCMS *m/z* 442,5 $[M+Na^+]$. Timp de retenţie: 2,88 minute [Condiţii analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak ASH, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari].

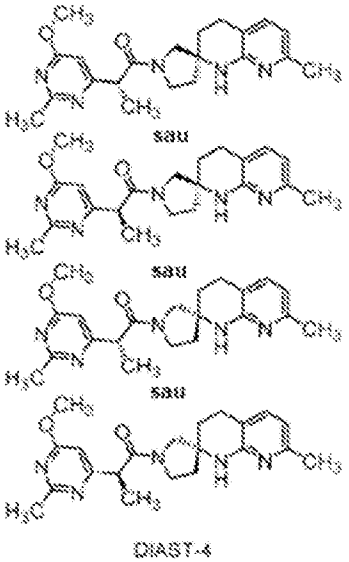
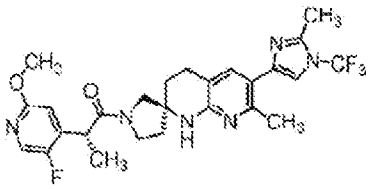
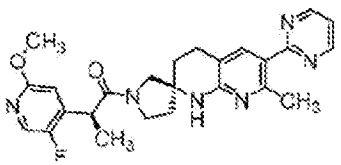
20 - Randament: 2,0 mg, 4,8 μmoli, 4%. LCMS *m/z* 442,5 $[M+Na^+]$, Timp de retenţie: 4,01 minute (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **19**).

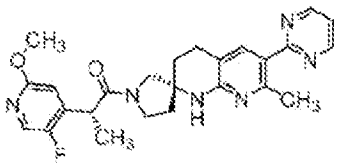
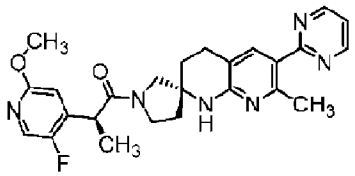
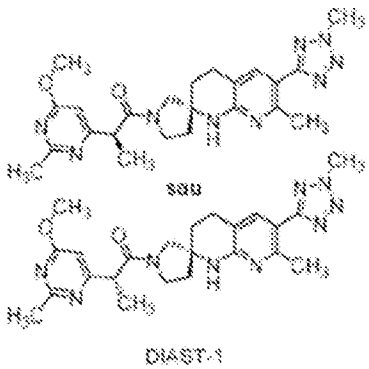
Tabelul 1. Metodă de sinteză, structură şi date fizico-chimice pentru Exemplele 21 - 201.

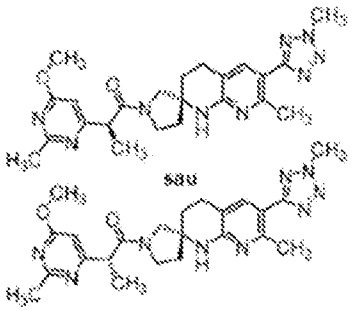
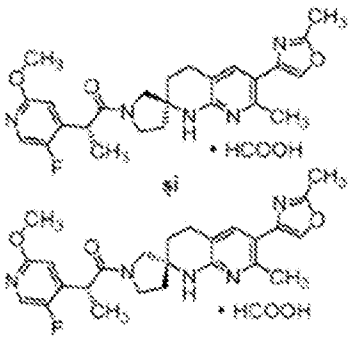
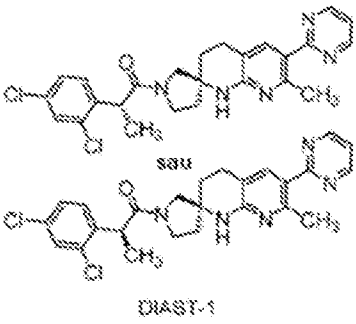
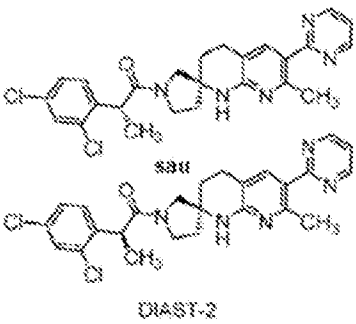
Exemplu Numărul	Metodă de sinteză; materie primă necomercială	Structură	^{1}H RMN (400 MHz, metanold_4) δ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* [M+H]+ sau timp de retenţie HPLC; Spectru de masă *m/z* $[M+H]^+$ (cu excepţia cazului în care se indică altfel)
21	Exemplul 18; **P27, P7**		8,98 - 8,93 (m, 2H), [8,05 (s) şi 8,02 (s), total 1H], [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) şi 7,98 (d, *J* =
			1,7 Hz), total 1H], 6,98 (br t, J_{HF} = 55 Hz, 1H), [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) şi 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,95 - 3,83 (m) şi 3,77 - 3,67 (m), total 1H], [3,89 (s) şi 3,88

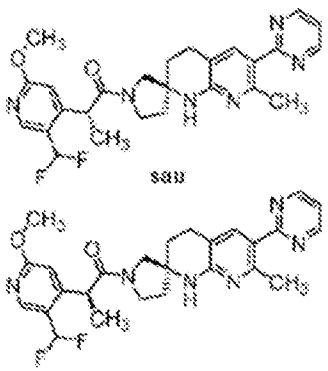
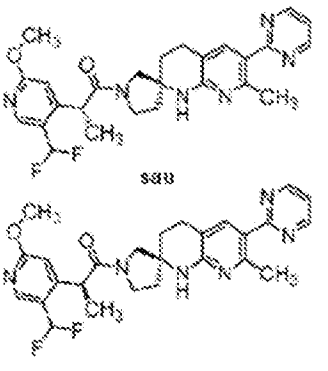
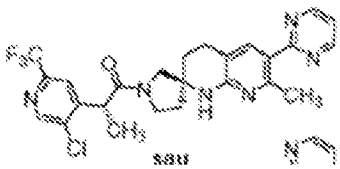
			(s), total 3H], 3,67 - 3,54 (m, 2H), [3,52 - 3,46 (m) și 3,43 - 3,37 (m), total 1H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent], [2,95 - 2,75 (m) și 2,7 - 2,53 (m), total 2H], [2,66 (s) și 2,63 (s), total 3H], 2,18 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) și 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 513,3
22	Exemplul 18[1]; **P27, P7**		[8,88 (s) și 8,88 (s), total 2H], 8,01 - 7,94 (m, 2H), [6,78 (d, J = 4,9 Hz) și 6,73 (d, J = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) și 4,19 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,65 - 3,57 (m), 3,64 (d, jumătate din cvartetul AB, J = 10,9 Hz), 3,53 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 36,4 Hz), și 3,39 (d, jumătate din cvartetul AB, J = 10,7 Hz), total 4H],
			[3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,74 (m) și 2,61 - 2,53 (m), total 2H], [2,62 (s) și 2,60 (s), total 3H], [2,15 - 2,06 (m) și 2,04 - 1,83 (m), total 3H], 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) și 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 543,3 (este observat model de izotop de bromură)
23	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[2,3]; **P17, P4**		6,05 minute[4]; 382,3[5]
24	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[2,3]; **P17, P4**		7,40 minute[4]; 382,3[5]

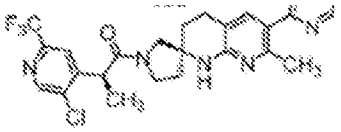
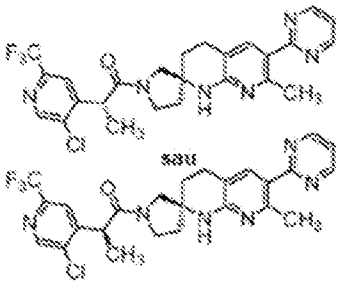
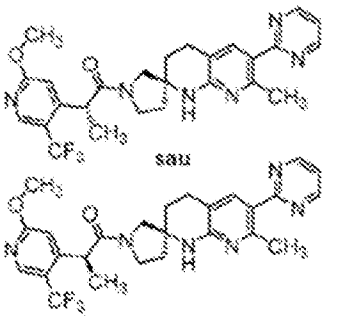
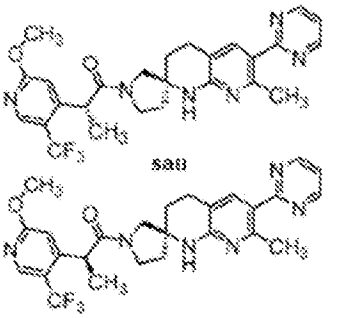
		 DIAST-2	
25	Sinteze alternative ale Exemplului 3 și 4[2,3]; **P17, P4**	 DIAST-3	5,49 minute[6]; 382,3[5]
26	Sinteze alternative ale Exemplului 3 și 4[2,3]; **P17, P4**		6,23 minute[6]; 382,3[5]

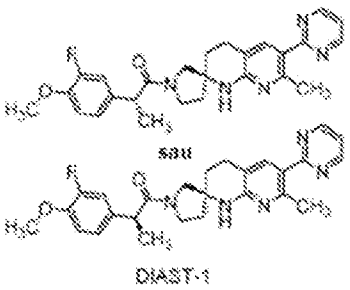
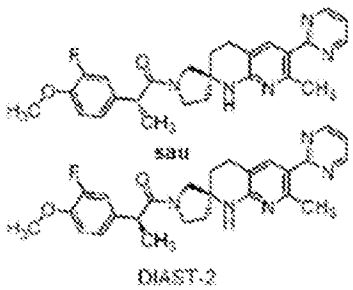
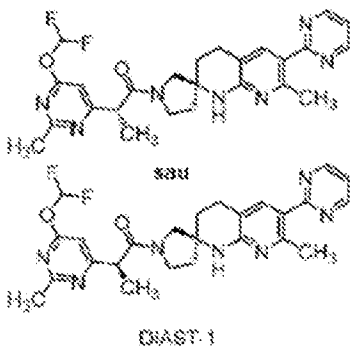
		 DIAST-4	
27	Exemplul 1 și 2[7]; **P23, P7**		[7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,59 (s) și 7,55 (s), total 1H], 7,47 (s, 1H), [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,72 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,18 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94-3,83 (m), 3,76 - 3,52 (m), 3,47 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,37 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,72 (m) și 2,62 - 2,50 (m), total 2H], 2,58 (br s, 3H), [2,44 (s) și 2,42 (s), total 3H], [2,16 - 2,04 (m) și 2,04 - 1,84 (m), total 3H], 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 3H); 533,3
28	Exemplul		[8,85 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,84
	13; **P28, P8**		(d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,12 - 8,06 (m, 1H), [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,88 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,35 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,35 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 6,77 - 6,73 (m, 1H), [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 - 3,89 (m) și 3,76 - 3,41 (m), total 4H], [3,88 (s) și 3,86 (s), total 3H], 2,99 - 2,82 (m, 2H), [2,68 (s) și 2,65 (s), total 3H], [2,26 - 2,17 (m), 2,15 - 1,98 (m), și 1,98 - 1,83 (m), total 4H], [1,47 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 463,3
29	Exemplele 1 și 2[8]; **P24, P7**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,98 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,88 - 7,84 (m), total 2H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 6,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,18 (q,

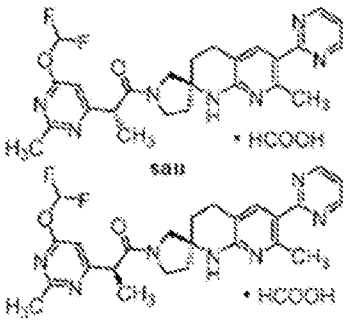
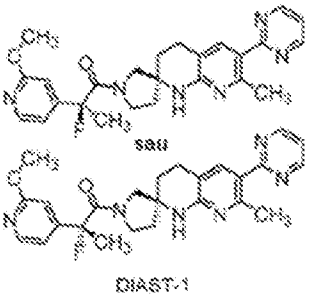
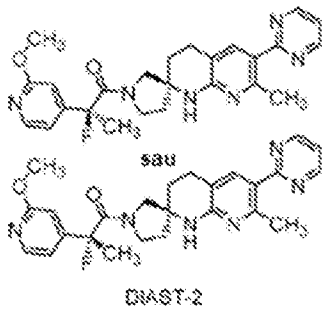
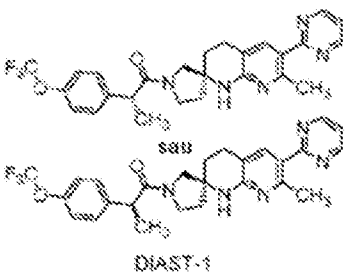
			*J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 - 3,89 (m), 3,75 - 3,61 (m), 3,58 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 12,2 Hz), 3,56 - 3,45 (m), și 3,39 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 10,5 Hz), total 4H],
			[3,88 (s) și 3,86 (s), total 3H], 2,94 - 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,20 2,11 (m), 2,10 - 1,94 (m), și 1,94 - 1,79 (m), total 4H], [1,47 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 463,4
30	Exemplele 1 și 2[8]; **P24, P8**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,00 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,85 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,58 (m), 3,64 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 10,9 Hz), 3,53 (cvartet AB, J_{AB} = 12,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 35,4 Hz), și 3,39 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) și 2,64 - 2,56 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,16 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și
			1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 463,4
31	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 49,10,11; **C66, P4**		7,86 (s, 1H), [6,62 (s) și 6,59 (s), total 1H], [4,40 (s) și 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, *J* = 7,0 Hz), 3,97 - 3,85 (m), și 3,78 - 3,48 (m), total 5H], [3,96 (s) și 3,91 (s), total 3H], 2,92 - 2,77 (m, 2H), [2,60 (s), 2,58 (s), 2,56 (s), și 2,37 (s), total 6H], [2,22 - 2,11 (m) și 2,09 - 2,01 (m), total 2H], 2,01 - 1,79 (m, 2H), [1,47 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 464,4
32	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 49,10,11; C66, **P4**		[7,85 (s) și 7,84 (s), total 1H], [6,65 (s) și 6,61 (s), total 1H], [4,39 (s) și 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, *J* = 7,1 Hz) și 4,00 - 3,93 (m), total 1H], [3,97 (s) și 3,96 (s), total 3H], [3,88 - 3,55 (m) și 3,53 (s), total 4H], [2,94 - 2,75 (m) și 2,66 - 2,58 (m), total 2H], [2,60 (s), 2,58 (s), și 2,55 (s), total 6H], [2,15 - 2,06 (m) și 2,04 - 1,71 (m), total 4H], [1,46 (d, *J* = 7,1 Hz) și 1,44 (d, *J*= 7,1 Hz), total 3H]; 464,4

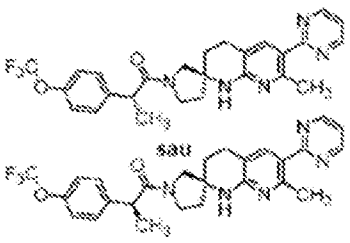
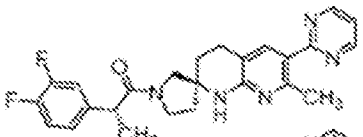
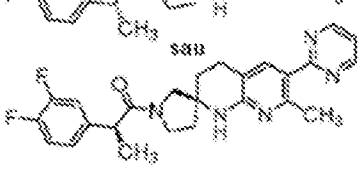
		 DIAST-2	
33	Exemplul 14[12]; **C44, P7**		[8,39 br (s) și 8,00 - 7,96 (m), total 2H], 7,86 - 7,82 (m, 1H), [7,62 (br s) și 7,59 (s), total
			1H], 6,79 - 6,70 (m, 1H), [4,31 - 4,22 (m) și 4,22 - 4,12 (m), total 1H], [3,98 - 3,85 (m), 3,76 - 3,43 (m), și 3,41 - 3,33 (m), total 4H, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent], [3,88 (s), 3,88 (s), 3,88 (s), și 3,85 (s), total 3H], [2,92 - 2,72 (m) și 2,62 - 2,49 (m), total 2H], [2,49 (s) și 2,49 (br s), total 3H], [2,42 (s), 2,41 (s), 2,39 (s) și 2,39 (s), total 3H], 2,20 - 1,72 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 3H); 466,2
34	Exemplele 5 și 6[13]; **P28**	 DIAST-1	8,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), [8,13 (br s) și 8,04 (br s), total 1H], 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), [4,38 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,27 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,57 (m), 3,52 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), 3,50 - 3,41 (m), și 3,26 (d, *J* = 10,7 Hz), total 4H], [2,99 - 2,85 (m), 2,84 - 2,74 (m), și 2,56 - 2,44 (m), total 2H], 2,67 (s, 3H), [2,20- 2,09 (m) și 2,07 - 1,89 (m), total 3H], 1,80 - 1,71 (m, 1H), [1,42 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz), total
			3H]; 482,0 (este observat model de izotop de diclor)
35	Exemplele 5 și 6[13]; **P28**	 DIAST-2	8,86 - 8,83 (m, 2H), [8,10 (br s) și 8,07 (br s), total 1H], [7,54 - 7,50 (m) și 7,40 - 7,29 (m), total 4H], [4,36 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,25 (br q, *J* = 7 Hz), total 1H], [3,95 - 3,86 (m), 3,77 - 3,59 (m), 3,52 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), 3,38 (ddd, *J* = 10,7, 8,3, 5,5 Hz), și 3,27 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], 2,98 - 2,76 (m, 2H), [2,69 (s) și 2,67 (s), total 3H], [2,25 - 2,15 (m), 2,13 - 1,97 (m), și 1,96 - 1,79 (m), total 4H], [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz), total

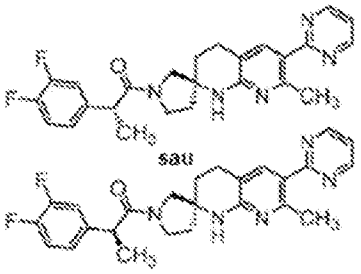
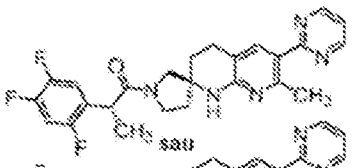
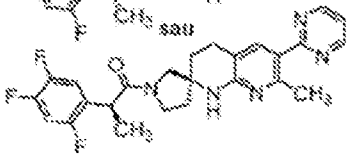
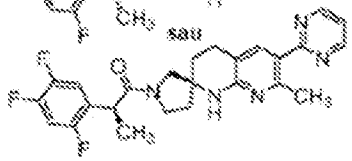
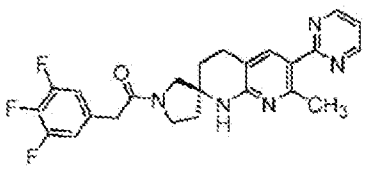
			3H]; 482,0 (este observat model de izotop de diclor)
36	Exemplele 5 și 6[14]; **P28, P9**	 sau DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,29 (br s) și 8,27 (br s), total 1H], [7,86 (s) și 7,80 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,99 (t, J_{HF} = 54,3 Hz) și 6,94 (t, J_{HF} = 54,2 Hz), total 1H], [6,88 (s) și 6,81 (s), total 1H], [4,36 (q, *J* = 6,8 Hz) și 4,28 (q, *J* = 6,8 Hz),
			total 1H], 3,96 (s, 3H), [3,88 - 3,80 (m), 3,78 - 3,68 (m), 3,66 - 3,54 (m), 3,52 - 3,43 (m), și 3,27 (d, *J* = 10,9 Hz), total 4H], [2,93 - 2,81 (m), 2,79 - 2,68 (m), și 2,49 - 2,38 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m) și 2,03 - 1,83 (m), total 3H], 1,76 - 1,68 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,7 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 495,3
37	Exemplele 5 și 6[14]; **P28, P9**	 sau DIAST-2	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,28 (br s) și 8,14 (br s), total 1H], [7,85 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,98 (t, J_{HF} = 54,2 Hz) și 6,87 (t, J_{HF} = 54,2 Hz), total 1H], [6,84 (s) și 6,82 (s), total 1H], [4,36 (q, *J* = 6,8 Hz) și 4,25 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,95 (s) și 3,94 (s), total 3H], [3,94 - 3,84 (m), 3,76 - 3,65 (m), 3,64 - 3,55 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,1 Hz), 3,43 - 3,36 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), și 3,25 (d, *J* = 10,7 Hz), total 4H], 2,92 -
			2,74 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,19 - 1,91 (m) și 1,91 - 1,75 (m), total 4H], [1,47 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 495,3
38	Exemplele 5 și 615,16; **P28**	 sau	8,85 - 8,80 (m, 2H), [8,75 (s) și 8,61 (s), total 1H], [8,31 (br s) și 7,93 - 7,82 (m), total 2H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,51 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,43 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,05 - 3,94 (m) și 3,81 - 3,46 (m), total 4H], 2,98 - 2,79 (m, 2H), [2,60 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,26 - 1,79 (m, 4H), [1,56 (d, *J*

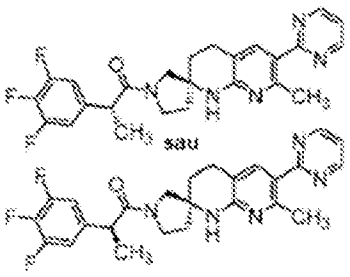
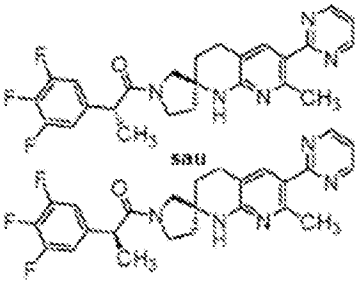
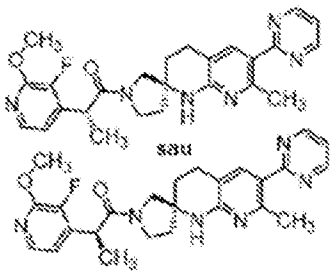
		 DIAST-1	= 7,0 Hz) și 1,50 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 517,2
39	Exemplele 5 și 615,16; **P28**	 sau DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,75 (s) și 8,74 (s), total 1H], [8,36 (br s), 7,93 - 7,84 (m), și 7,82 (s), total 2H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,52 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], [4,00 - 3,91 (m) și 3,81 - 3,48 (m), total 4H], [2,96 - 2,79 (m) și 2,73 - 2,60 (m), total 2H],
			[2,59 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,21 - 2,09 (m) și 2,08 - 1,80 (m), total 4H], [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 517,2
40	Exemplele 5 și 617,18; **P28**	 sau DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,49 (s) și 8,47 (s), total 1H], [7,86 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,96 (s) și 6,89 (s), total 1H], [4,25 (q, *J* = 6,8 Hz) și 4,17 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], 3,99 (s, 3H), [3,88 - 3,79 (m) și 3,77 - 3,68 (m), total 1H], [3,67 - 3,56 (m), 3,51 - 3,39 (m), și 3,24 (d, *J* = 10,6 Hz), total 3H], [2,94 - 2,73 (m) și 2,56 - 2,45 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,03 (m), 2,03 - 1,92 (m), și 1,92 - 1,84 (m), total 3H], 1,78 - 1,71 (m, 1H), [1,46 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 513,3
41	Exemplele 5 și 617,18; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,48 (s) și 8,34 (s), total 1H], [7,85 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30
		 sau DIAST-2	(t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,91 (s) și 6,89 (s), total 1H], [4,25 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,98 (s) și 3,97 (s), total 3H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,63 (m), 3,63 - 3,56 (m), 3,47 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), 3,40 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), și 3,21 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], 2,92 - 2,70 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,20 - 2,09 (m) și 2,09 - 1,76 (m), total 4H], [1,48 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 513,3

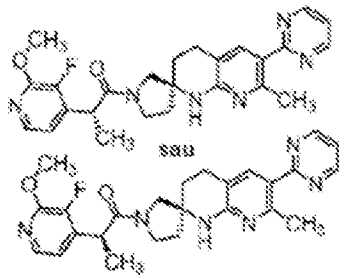
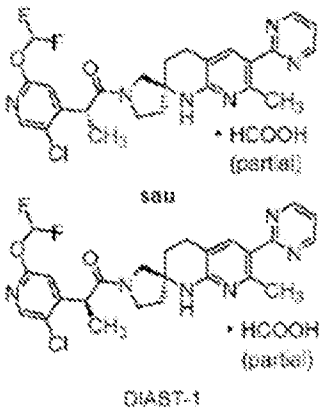
42	Exemplele 5 și 6[19]; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,84 (s) și 7,78 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 7,13 - 7,00 (m, 3H), [3,97 - 3,80 (m), 3,75 - 3,66 (m), 3,63 - 3,50 (m), 3,44 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,36 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 5H], [3,87 (s) și 3,86 (s), total 3H], [2,90 - 2,81 (m), 2,74 - 2,64 (m), și
			2,46 - 2,35 (m), total 2H], [2,56 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,14 - 2,02 (m) și 2,00 - 1,84 (m), total 3H], 1,69 - 1,62 (m, 1H), [1,38 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 462,2
43	Exemplele 5 și 6[19]; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,83 (br s) și 7,82 (br s), total 1H], [7,30 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 7,10 - 6,87 (m, 3H), [3,96 - 3,79 (m), 3,72 - 3,54 (m), 3,50 - 3,41 (m), și 3,34 (d, *J* = 10,8 Hz), total 5H], [3,86 (s) și 3,74 (s), total 3H], 2,91 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 1,91 (m) și 1,91 - 1,72 (m), total 4H], [1,39 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 462,3
44	Exemplele 5 și 620,21; **P28**		8,82 (br d, *J* = 4,9 Hz, 2H), [7,91 (s) și 7,90 (s), total 1H], [7,66 (t, J_{HF} = 71,9 Hz) și 7,61 (t, J_{HF} = 71,9 Hz), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,86 (s) și 6,82 (s), total 1H], [4,16 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,06 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H],
			[3,97 - 3,87 (m), 3,80 - 3,60 (m), și 3,55 (cvartet AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 13,7 Hz), total 4H], 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), [2,58 (s) și 2,45 (s), total 3H], 2,25 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), [1,52 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,46 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 496,3
45	Exemplele 5 și 620,21; **P28**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,4 - 8,2 (br s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), [7,67 (t, J_{HF} = 71,9 Hz) și 7,66 (t, J_{HF} = 71,9 Hz), total 1H],

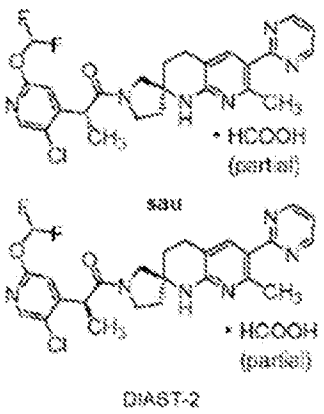
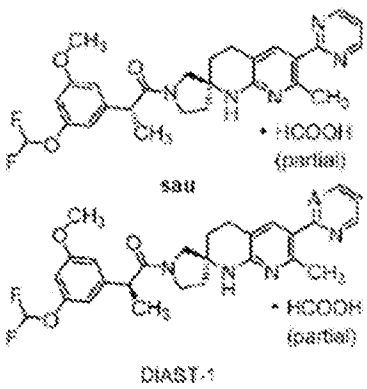
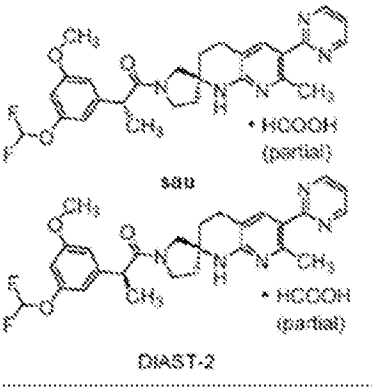
		 DIAST-2	[7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,88 (s) și 6,85 (s), total 1H], [4,16 (q, *J* = 7,1 Hz) și 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], [3,92 - 3,51 (m), 3,65 (s) și 3,55 (br s), total 4H], [2,97 - 2,79 (m) și 2,76 -2,6 (m), total 2H], [2,65 (s), 2,61 (s), 2,60 (s), și 2,59 (s), total 6H], [2,20 - 2,09 (m) și 2,08 - 1,76 (m), total 4H], 1,53 - 1,45 (m, 3H); 496,2
46	Exemplele 5 și 6[22]; **P28, P10**		8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), [7,84 (s) și 7,73 (s), total 1H], 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [7,02
		 DIAST-1	(dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz) și 6,99 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz), total 1H], [6,86 (br s) și 6,81 (br s), total 1H], [3,94 (s) și 3,93 (s), total 3H], [3,72 - 3,43 (m) și 3,37 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,92 - 2,77 (m), 2,65 - 2,56 (m), 2,15 - 1,87 (m), și 1,62 - 1,44 (m), total 6H], [2,56 (s) și 2,55 (s), total 3H], [1,83 (d, J_{HF} = 23,4 Hz) și 1,80 (d, J_{HF} = 23,4 Hz), total 3H]; 463,3
47	Exemplele 5 și 6[22]; **P28, P10**	 DIAST-2	8,81 (d, J= 5,0 Hz, 2H), [8,18 (d, *J* = 5,4 Hz) și 8,04 (d, *J* = 5,4 Hz), total 1H], [7,84 (s) și 7,83 (s), total 1H], 7,33 - 7,27 (m, 1H), [7,01 (br d, *J* = 5,2 Hz) și 6,88 (br d, *J* = 5,4 Hz), total 1H], [6,85 (br s) și 6,74 (br s), total 1H], [4,05 - 3,43 (m) și 3,40 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [3,93 (s) și 3,76 (s), total 3H], 2,90 - 2,65 (m, 2H), [2,57 (s) și 2,57 (s), total 3H], 2,09 - 1,75 (m, 4H), [1,84 (d, J_{HF} = 23,1 Hz) și 1,79 (d, J_{HF} = 23,4 Hz), total 3H]; 463,3
48	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[23]; **P28**	 DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,84 (s) și 7,75 (s), total 1H], [7,45 (br d, *J* = 8,7 Hz) și 7,40 (br d, *J* = 8,7 Hz), total 2H], [7,30 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 7,28 - 7,24 (m, 2H), [4,05 (q, *J* = 6,9 Hz) și 3,96 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,71 (ddd, *J* = 12,5,

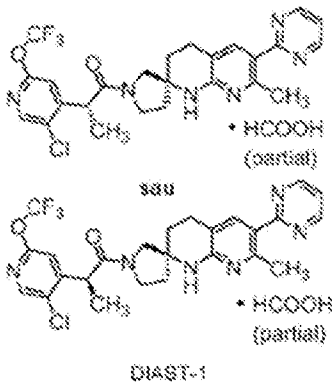
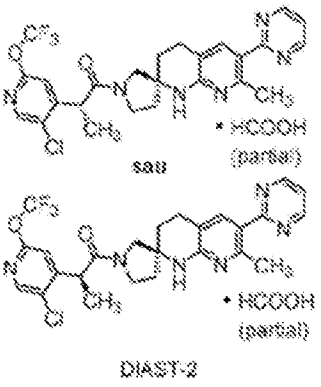
			8,6, 5,8 Hz), 3,63 - 3,51 (m), și 3,45 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), total 4H], [2,93 - 2,78 (m), 2,69 - 2,60 (m), 2,35 - 2,24 (m), 2,14 - 2,02 (m), 2,00 - 1,84 (m), și 1,66 - 1,59 (m), total 6H], [2,56 (s) și 2,54 (s), total 3H], [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 498,1
49	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4^{23}; **P28**	 DIAST-2	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,84 (s) și 7,83 (s), total 1H], [7,43 (br d, *J* = 8,7 Hz) și 7,37 (br d, *J* = 8,7 Hz), total 2H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,25 (br d, *J* = 8,3 Hz) și 7,16 (br d, *J* = 8,3 Hz), total 2H], [4,04 (q, *J* = 6,9 Hz), 4,00 - 3,88 (m), 3,72 - 3,63
			(m), 3,60 (brd, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), 3,50 - 3,42 (m), 3,44 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,0 Hz), și 3,35 - 3,3 (m, presupus; în mare măsură ascuns de către vârful de solvent), total 5H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 2,08 (m), 2,06 - 1,92 (m), și 1,92 - 1,73 (m), total 4H], [1,44 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 498,1
50	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4^{24}; **P28**	 DIAST-1	8,84 - 8,78 (m, 2H), [7,88 (s) și 7,83 (s), total 1H], [7,35 - 7,19 (m) și 7,19 - 7,08 (m), total 4H], [4,01 (q, *J* = 7,0 Hz) și 3,94 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,66 - 3,52 (m), 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,38 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,95 - 2,69 (m) și 2,56 - 2,44 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], 2,15 - 1,84 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), [1,41 (d, *J* = 7,1 Hz) și 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 450,2
51	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4^{24}; **P28**		[8,82 (d, *J* = 4,8 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,85 (s) și 7,84 (s), total 1H], 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,02 (m, 3H), [4,01 (q, *J* = 6,9 Hz), 3,96 - 3,87 (m), 3,74 - 3,62 (m), 3,53 - 3,45 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 57,6 Hz), și 3,36

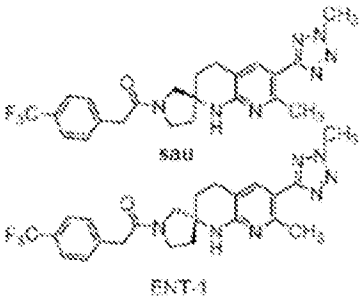
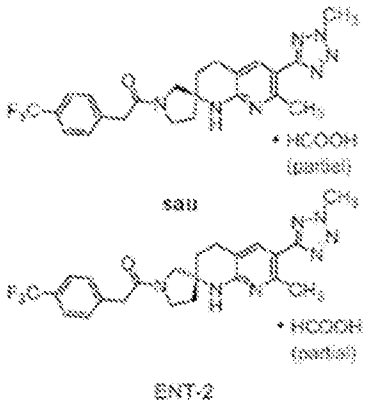
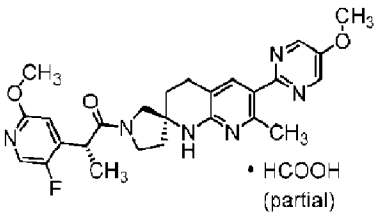
		 sau DIAST-2	(d, *J* = 10,6 Hz), total 5H], 2,92 - 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,18 - 2,09 (m), 2,07 - 1,92 (m), și 1,92 - 1,74 (m), total 4H], [1,42 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 450,2
52	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[25]; **P28**	 sau  DIAST-1	8,83 - 8,79 (m, 2H), [7,84 (s) și 7,82 (s), total 1H], 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), [4,28 (q, *J* = 6,7 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,76 - 3,55 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 32,0 Hz), și 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [2,95 - 2,75 (m) și 2,67 - 2,55 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,15 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), [1,43 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 468,2
53	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[25]; **P28**	 sau  DIAST-2	8,86 - 8,78 (m, 2H), [7,85 (s) și 7,83 (s), total 1H], [7,37 - 7,15 (m) și 7,08 - 6,97 (m), total 3H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,16 (q, *J* = 6,6 Hz), total 1H], [3,99 - 3,89 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,57 - 3,49 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 45,4 Hz), și 3,37 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], 2,93 - 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,21 - 1,76 (m, 4H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 468,2
54	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4; **P28**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 7,86 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 3,90 - 3,59 (m, 3H), [3,75 (s), 3,70 (s), și 3,63 (s), total 2H], 3,58 - 3,46 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,58 (br s, 3H), 2,24 - 1,84 (m, 4H); 454,2
55	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[26]; **P28**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 7,87 (br s, 1H), [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,14 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz) și 7,07 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz), total 2H], [4,02 (q, *J* = 6,9 Hz), 3,98 - 3,88

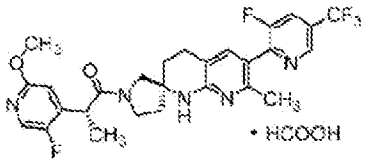
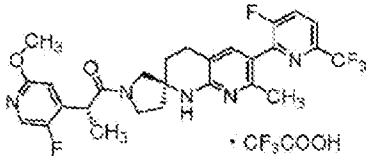
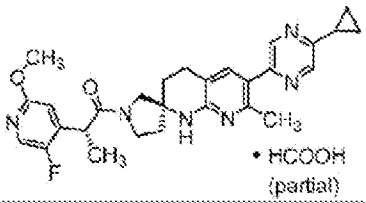
		 sau DIAST-1	
			(m), 3,77 - 3,62 (m), 3,59 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), 3,54 (ddd, *J* = 10,6, 8,4, 4,9 Hz), 3,44 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,40 (d, *J* = 10,7 Hz), total 5H], 2,92 - 2,79 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,08 - 1,93 (m), și 1,93 - 1,80 (m), total 4H], [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 468,2
56	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[26]; **P28**	 sau DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,88 (br s) și 7,85 (br s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 7,19 - 7,10 (m, 2H), [4,02 (q, *J* = 6,9 Hz) și 3,96 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,77 - 3,57 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 25,6 Hz), și 3,38 (d, *J* = 10,7 Hz), total 4H], [2,95 - 2,75 (m) și 2,68 - 2,58 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,15 - 2,04 (m) și 2,03 - 1,85 (m), total 3H], 1,81 - 1,74 (m, 1H), [1,41 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H];
			468,2
57	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 427,28; **P28**	 sau DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 7,89 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), [7,85 (br s) și 7,81 (br s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,95 (dd, *J* = 5, 5 Hz) și 6,91 (dd, *J* = 5, 5 Hz), total 1H], [4,35 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,26 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,00 (s) și 3,99 (s), total 3H], [3,92 - 3,84 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,48 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,4 Hz), și 3,42 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,94 - 2,72 (m) și 2,64 - 2,50 (m),

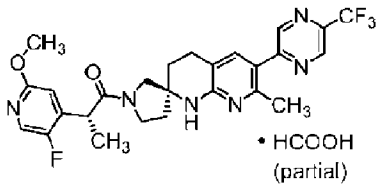
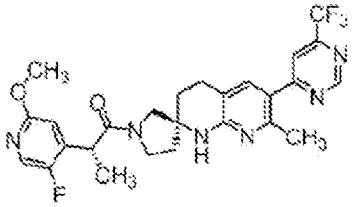
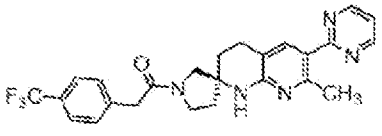
			total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,15 - 2,03 (m) și 2,03 - 1,84 (m), total 3H], 1,79 - 1,72 (m, 1H), [1,44 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 463,2
58	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 427,26; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,89 (d, *J* = 5,3 Hz) și 7,87 - 7,82 (m), total 2H], 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [6,92 (dd, *J* = 5, 5 Hz) și 6,88
		 DIAST-2	(dd, *J* = 5, 5 Hz), total 1H], [4,34 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,23 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,99 (s) și 3,85 (s), total 3H], [3,98 - 3,88 (m), 3,79 - 3,61 (m), 3,52 (cvartet AB, J_{AB} = 12,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 45,6 Hz), 3,48 - 3,40 (m), și 3,35 - 3,26 (m, presupus; în mare măsură ascuns de către vârful de solvent), total 4H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m) și 2,10 - 1,76 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 463,3
59	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 429,30,31; **P28**	 DIAST-1	[8,83 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,36 (v br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [8,25 (s) și 8,10 (s), total 1H], [7,88 (br s) și 7,87 (br s), total 1H], [7,51 (t, J_{HF} = 72,6 Hz) și 7,49 (t, J_{HF} = 72,6 Hz), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,00 (s) și 7,00 (s), total 1H], [4,37 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,29 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,00 - 3,91 (m), 3,79 - 3,53 (m), 3,51 (d, componentă de cvartet
			AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,47 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) și 2,55 (s), total 3H], 2,23 - 1,80 (m, 4H), [1,50 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 515,2 (este observat model de izotop de clor)
60	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 429,30,31; **P28**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,30 (br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [8,25 (s) și 8,24 (s), total 1H], [7,92 (br s) și 7,88 (br s), total 1H], [7,52 (t, J_{HF} = 72,6 Hz) și 7,51 (t, J_{HF} = 72,7 Hz), total 1H], [7,32 (t,

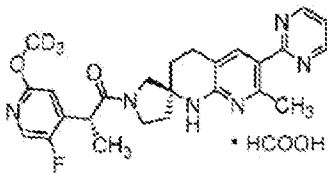
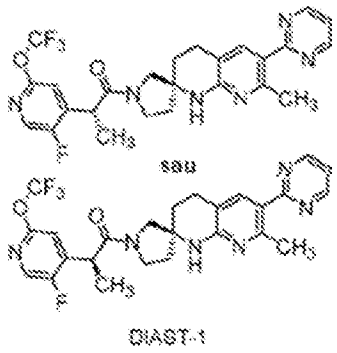
		 DIAST-2	*J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,03 (s) și 6,99 (s), total 1H], [4,39 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,31 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,95 - 3,86 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,55 (cvartet AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 13,5 Hz), și 3,46 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [2,96 - 2,78 (m) și 2,69 - 2,59 (m), total 2H], [2,60 (s) și 2,59 (s), total 3H], [2,19 - 2,09 (m) și 2,07 - 1,79 (m), total 4H], [1,48 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 515,2
			(este observat model de izotop de clor)
61	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și $4^{32,31}$; **P28,** P11	 DIAST-1	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,40 (v br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,86 (br s) și 7,85 (br s), total 1H], 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [6,83 (t, J_{HF} = 74,1 Hz) și 6,74 (t, J_{HF} = 74,2 Hz), total 1H], [6,78 - 6,76 (m), 6,64 - 6,59 (m), și 6,47 (dd, *J* = 2, 2 Hz), total 2H], 6,70 - 6,67 (m, 1H), [3,96 (q, *J* = 7,0 Hz), 3,92 - 3,82 (m), 3,76 - 3,55 (m), 3,50 - 3,40 (m), 3,47 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,0 Hz), și 3,38 (d, *J* = 10,7 Hz), total 5H], [3,80 (s) și 3,69 (s), total 3H], 2,91 - 2,75 (m, 2H), [2,59 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,18 - 2,08 (m), 2,08 - 1,91 (m), și 1,91 - 1,73 (m), total 4H], [1,42 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 510,3
62	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și $4^{32,31}$; **P28, P11**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,42 (v br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat),
		 DIAST-2	[7,87 (s) și 7,79 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,84 (t, J_{HF} = 74,2 Hz) și 6,82 (t, J_{HF} = 74,1 Hz), total 1H], [6,80 - 6,77 (m) și 6,77 - 6,73 (m), total 1H], [6,73 - 6,70 (m) și 6,68 - 6,65 (m), total 1H], 6,63 - 6,60 (m, 1H), [3,97 (q, *J* = 6,8 Hz), 3,92 - 3,83 (m), 3,71 (ddd, *J* = 12,4, 8,5, 5,8 Hz), 3,64 - 3,50 (m),

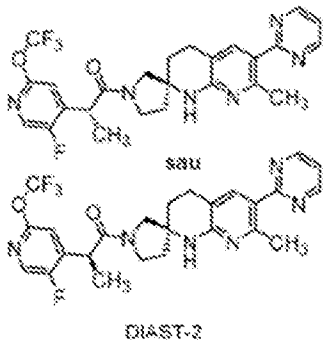
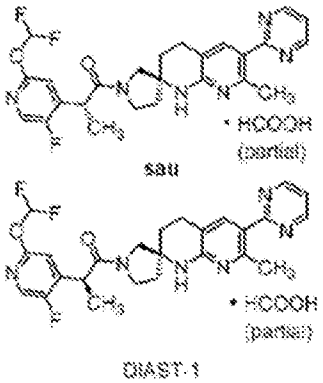
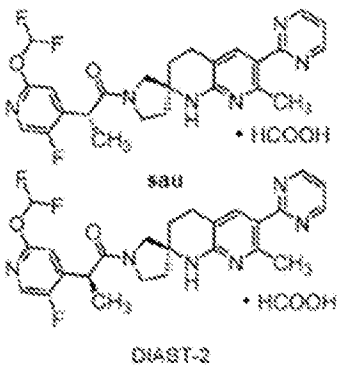
			3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,35 (d, *J* = 10,8 Hz), total 5H], [3,81 (s) și 3,79 (s), total 3H], [2,94 - 2,78 (m), 2,74 - 2,63 (m), 2,43 - 2,32 (m), 2,15 - 2,02 (m), și 2,01 - 1,83 (m), total 5H], [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 3H); 510,3
63	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 433,34,35-**P28**	 DIAST-1	8,84 - 8,80 (m, 2H), 8,40 (v br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [8,35 (s) și 8,22 (s), total 1H], [7,87 (br s) și 7,86 (br s), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,19 (s) și 7,18 (s), total 1H], [4,41 (q, J= 7,0 Hz) și 4,33 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H],
			[4,02 - 3,92 (m) și 3,79 - 3,47 (m), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,24 - 2,15 (m), 2,15 - 2,04 (m), și 2,04 - 1,80 (m), total 4H], [1,52 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 533,2 (este observat model de izotop de clor)
64	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 433,34,35; **P28**	 DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,36 (s) și 8,34 (s), total 1H], 8,29 (v brs, 0,75 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,93 (s) și 7,89 (s), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,32 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,22 (s) și 7,17 (s), total 1H], [4,43 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,35 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,60 - 3,52 (m), și 3,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,3 Hz), total 4H], [2,97 - 2,79 (m) și 2,72 - 2,60 (m), total 2H], [2,60 (s) și 2,59 (s), total 3H], [2,21 - 2,09 (m) și 2,09 - 1,80 (m), total 4H], [1,50 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,49 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 533,2 (este observat model de izotop de
			clor)

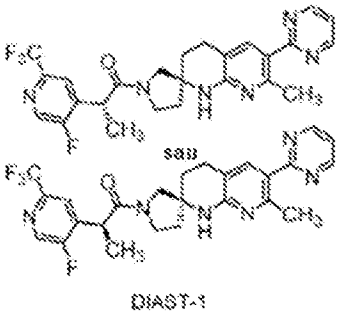
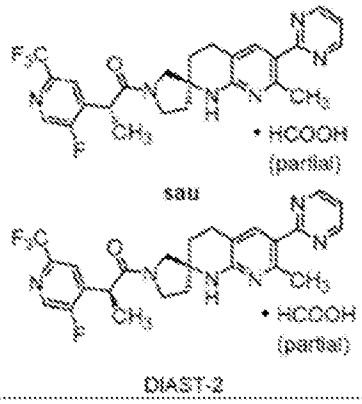
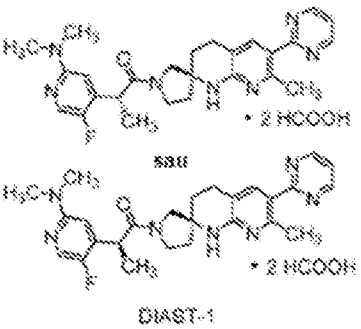
65	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 436,31; **C77**		[7,94 (s) și 7,91 (s), total 1H], [7,64 (d, *J* = 8,0 Hz) și 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz), total 2H], [7,49 (d, *J* = 8,2 Hz) și 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz), total 2H], [4,40 (s) și 4,40 (s), total 3H], [3,92 - 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,63 (m), 3,63 (s), și 3,55 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,9 Hz), total 6H], 2,95 - 2,72 (m, 2H), 2,63 (br s, 3H), [2,24 - 2,00 (m) și 2,00 - 1,83 (m), total 4H]; 472,3
66	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 436,31; **C77**		8,42 (br s, 0,8 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,88 (s) și 7,86 (s), total 1H], [7,64 (d, *J* = 8,1 Hz) și 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz), total 2H], [7,49 (d, *J* = 8,1 Hz) și 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz), total 2H], [4,40 (s) și 4,39 (s), total 3H], [3,91 - 3,75 (m), 3,85 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,62 (m), 3,61 (br s), și 3,53 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,9 Hz), total 6H], 2,95 - 2,69 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), [2,22 - 2,01 (m) și 2,01 - 1,81 (m), total 4H]; 472,3
67	Exemplul		[8,54 (s) și 8,54 (s), total 2H],
	18[37]; **P27, P7**		8,39 (v br s, 0,8 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [8,00 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,84 (s) și 7,79 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 (s) și 3,98 (s), total 3H], [3,93 - 3,82 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,74 (m) și 2,64 - 2,50 (m), total 2H], [2,55 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m), 2,05 - 1,84 (m), și 1,84 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 493,3
68	Exemplul 67; **P27, P7**		8,78 (s, 1H), 8,51 (v br s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz,) și 7,98

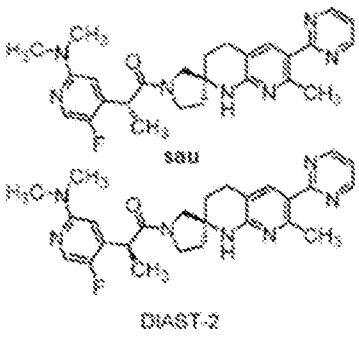
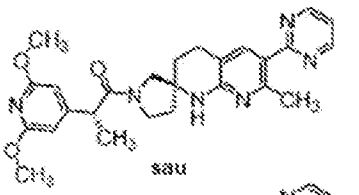
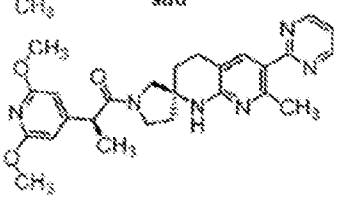
			(d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,39 (br s) și 7,36 (br s), total 1H], [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m),
			3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,73 (m) și 2,64 - 2,52 (m), total 2H], [2,26 (s) și 2,23 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,84 (m), și 1,83 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 548,3
69	Exemplul 67; **P27, P7**		8,03 - 7,95 (m, 3H), [7,90 (s) și 7,87 (s), total 1H], [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 4,33 - 4,19 (m, 1H), [4,00 - 3,81 (m), 3,80 - 3,59 (m), și 3,44 (d, *J* = 11,0 Hz), total 4H], 3,88 (s, 3H), [3,07 - 2,87 (m) și 2,84 - 2,72 (m), total 2H], [2,47 (s) și 2,45 (s), total 3H], [2,33 - 2,19 (m) și 2,15 - 1,88 (m), total 4H], [1,46 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 548,3
70	Exemplul 67; **P27, P7**		8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,37 (v brs, 0,6 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,99 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total
			1H], [7,45 (s) și 7,41 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,83 (m), 3,77 - 3,53 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,73 (m) și 2,64 - 2,52 (m), total 2H], [2,38 (s) și 2,36 (s), total 3H], 2,24 - 2,15 (m, 1H), [2,15 - 2,05 (m) și 2,04 - 1,83 (m), total 3H], 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,44 (d, *J* =

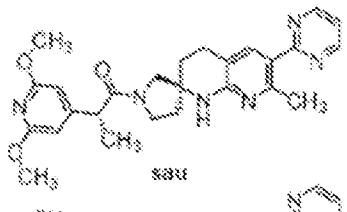
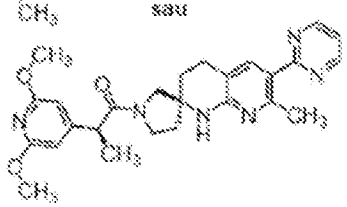
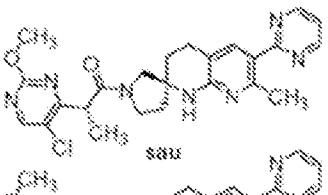
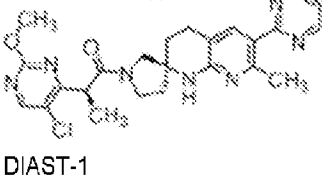
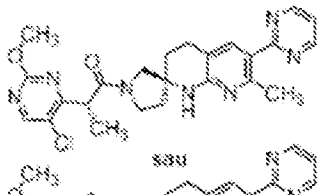
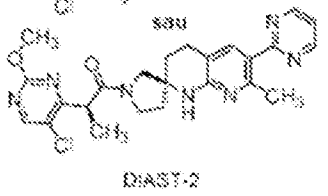
			6,9 Hz), total 3H], 1,14 - 1,03 (m, 4H); 503,3
71	Exemplul 67; **P27, P7**		9,01 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (v br s, 0,4 H; presupus a fi parţial o sare formiat), [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) şi 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,62 (s) şi 7,59 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) şi 4,20 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,55 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet
			AB, *J* = 12,3 Hz), şi 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) şi 3,88 (s), total 3H], [2,96 - 2,76 (m) şi 2,66 - 2,55 (m), total 2H], [2,49 (s) şi 2,47 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,85 (m), şi 1,84 - 1,74 (m), total 4H], [1,45 (d, J=6,9 Hz) şi 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 531,3
72	Exemplul 67; **P27, P7**		9,30 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), [7,71 (s) şi 7,69 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) şi 4,19 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,55 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), şi 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) şi 3,88 (s), total 3H], [2,97 - 2,76 (m) şi 2,66 - 2,53 (m), total 2H], [2,56 (s) şi 2,54 (s), total 3H], [2,18 - 2,07 (m), 2,05 - 1,84 (m), şi 1,84 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) şi 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 531,3
73	Sinteze		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) şi 8,81
	alternative ale exemplelor 3 şi 4; **P28**		(d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,87 (s) şi 7,85 (s), total 1H], [7,64 (d, *J* = 8,2 Hz) şi 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz), total 2H], [7,49 (d, *J* = 8,2 Hz) şi 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz), total 2H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) şi 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [3,91 - 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,62 (m), 3,62 (s), şi 3,54 (cvartet

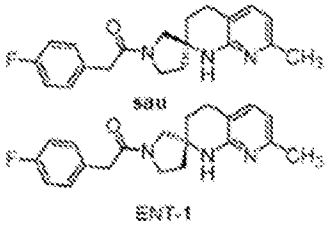
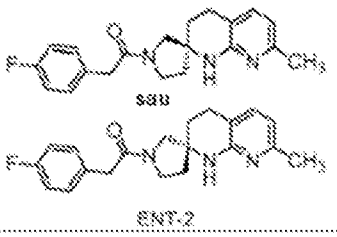
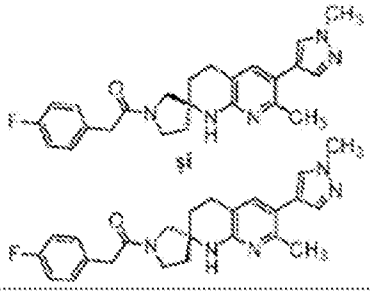
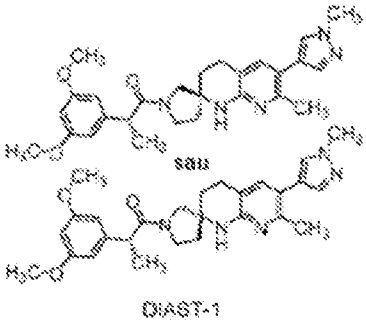
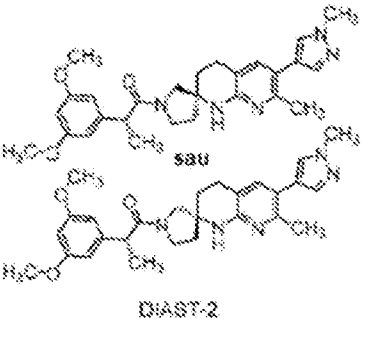
			AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,3 Hz), total 6H], 2,95 - 2,70 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 2H); 468,2
74	**14**[38]		8,82 (br d, *J* = 5 Hz, 2H), 8,6 (v br s, integrare incertă; presupus a fi sare formiat), [7,99 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,91 (s) și 7,86 (s), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [2,96 - 2,75 (m) și 2,66 -
			2,53 (m), total 2H], [2,59 (s) și 2,58 (s), total 3H], [2,18 - 2,07 (m) și 2,05 - 1,85 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 466,3
75	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[39]; **P28, P12**		[8,82 (d, *J* = 4,8 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,22 - 8,20 (m) și 8,11 - 8,08 (m), total 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,21 (d, *J* = 4,7 Hz) și 7,20 (d, *J* = 4,7 Hz), total 1H], [4,38 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,30 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], [4,03 - 3,92 (m), 3,77 - 3,54 (m), și 3,52 - 3,45 (m), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,24 - 2,14 (m), 2,14 - 1,95 (m), și 1,95 - 1,80 (m), total 4H], [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 517,2
76	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[39]; **P28, P12**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,23 - 8,21 (m) și 8,21 - 8,19 (m), total 1H], [7,85 (s) și 7,83 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* =

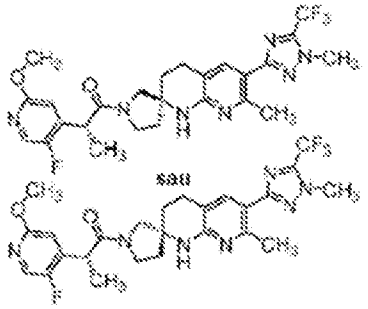
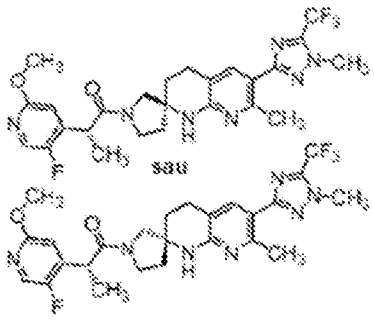
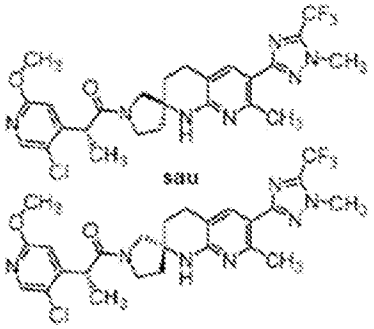
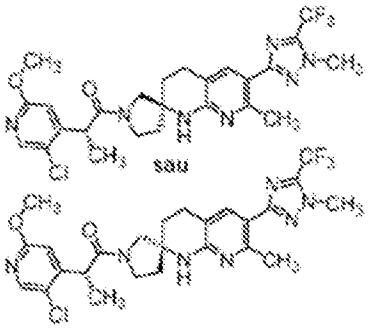
			4,9 Hz), total 1H], [7,24 (d, *J* = 4,7 Hz) și 7,20 (d, *J* = 4,7 Hz), total 1H], [4,39 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,32 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m) și 3,78 - 3,46 (m), total 4H], [2,95 - 2,78 (m) și 2,75 - 2,63 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,19 - 2,07 (m) și 2,07 - 1,80 (m), total 4H], [1,51 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 517,3
77	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[40,31]; **P28, P13**		[8,83 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,33 (br s, 0,4 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [8,09 (d, *J* = 1,4 Hz) și 7,97 (d, *J* = 1,4 Hz), total 1H], [7,90 (s) și 7,88 (s), total 1H], [7,47 (t, J_{HF} = 73,0 Hz) și 7,44 (t, J_{HF} = 73,0 Hz), total 1H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,00 (d, *J* = 4,8 Hz) și 6,99 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], [4,34 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,25 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,02 - 3,92 (m), 3,77 - 3,55 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,6 Hz),
			total 4H], 2,95 - 2,78 (m, 2H), [2,60 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,24 - 2,14 (m) și 2,14 - 1,81 (m), total 4H], [1,51 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 499,2
78	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[40,31]; **P28, P13**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,32 (br s, 1H), [8,11 (d, *J* = 1,4 Hz) și 8,09 (d, *J* = 1,4 Hz), total 1H], [7,91 (s) și 7,88 (s), total 1H], 7,47 (t, J_{HF} = 73,0 Hz, 1H), [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,03 (d, *J* = 4,8 Hz) și 6,98 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], [4,35 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,28 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,96 - 3,87 (m), 3,78 - 3,60 (m), 3,54 (cvartet AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 19,8 Hz), și 3,47 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [2,96 - 2,79 (m) și 2,73 - 2,61 (m), total 2H], [2,60 (s) și 2,58 (s), total 3H], [2,19 - 2,08 (m) și 2,07 - 1,78 (m), total 4H], [1,49 (d, *J*

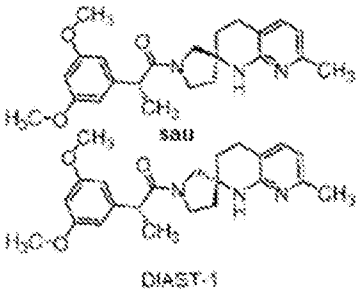
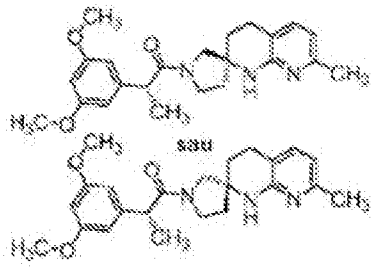
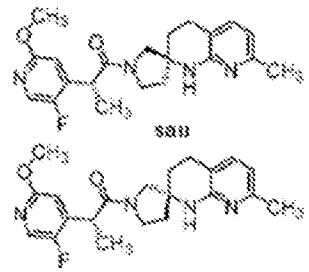
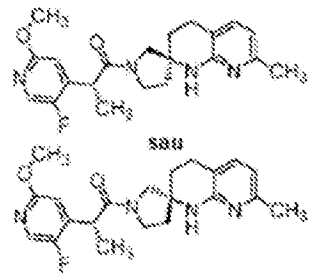
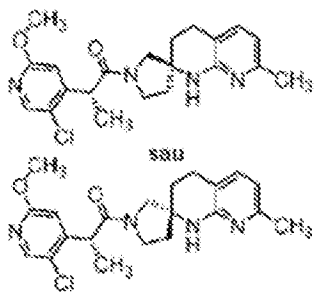
			= 6,9 Hz) și 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 499,3
79	Sinteze		8,84 - 8,80 (m, 2H), [8,61 (br
	alternative ale exemplelor 3 și 441,42; **P28**		s) și 8,49 (br s), total 1H], [7,91 (d, *J* = 5,4 Hz) și 7,90 (d, *J* = 5,4 Hz), total 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,46 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,39 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,04 - 3,95 (m), 3,75 (d, *J* = 10,6 Hz), 3,73 - 3,61 (m), 3,53 (cvartet AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 39,4 Hz), și 3,52 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], 2,96 - 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,54 (s), total 3H], [2,23 - 2,14 (m), 2,14 - 1,96 (m), și 1,96 - 1,80 (m), total 4H], [1,56 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz), total 3H]; 501,3
80	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 441,42,31; **P28**		[8,83 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,62 (br s) și 8,60 (br s), total 1H], 8,23 (v br s, 0,5 H; presupus a fi parțial o sare formiat), 7,98 - 7,85 (m, 2H), [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,32 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,47 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,40 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], [4,01 - 3,91 (m), 3,79 - 3,68 (m), și 3,68 - 3,49 (m), total 4H], [2,97 - 2,80 (m) și 2,77 - 2,66 (m), total 2H], [2,61 (s)
			și 2,59 (s), total 3H], [2,21 - 2,09 (m) și 2,09 - 1,79 (m), total 4H], [1,54 (d, J=6,9 Hz) și 1,53 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 501,2
81	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[43,31]; **P28, P14**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,42 (br s, 2H), [7,93 (d, *J* = 1,8 Hz) și 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz), total 1H], [7,90 (s) și 7,85 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,54 (d, *J* = 4,8 Hz) și 6,50 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], [4,24 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,15 (q, *J* = 6,8 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,78 - 3,68 (m), 3,67 - 3,52 (m), 3,51 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,36 (d, *J* = 10,8 Hz), total 4H], [3,04 (s) și 3,04 (s), total 6H],

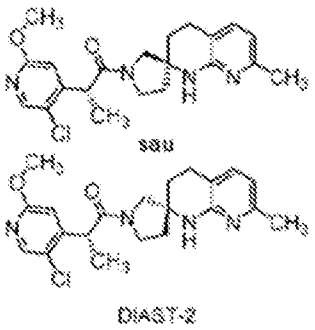
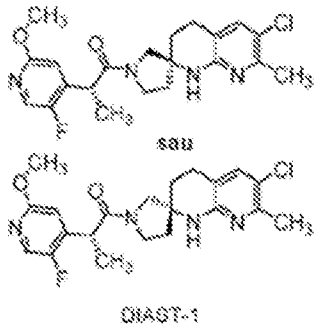
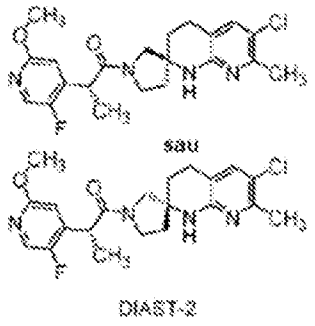
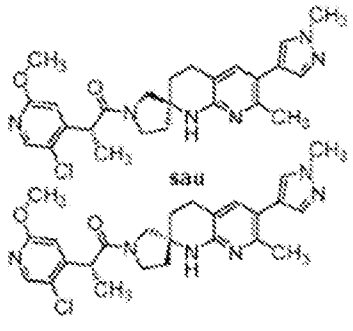
			[2,95 - 2,82 (m), 2,82 - 2,71 (m), și 2,55 - 2,45 (m), total 2H], [2,59 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,19 - 2,06 (m), 2,04 - 1,94 (m), și 1,94 - 1,85 (m), total 3H], 1,81 - 1,71 (m, 1H), [1,44 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 476,3
82	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[43]; **P28, P14**	 sau DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,92 (d, *J* = 1,8 Hz) și 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz), total 1H], 7,84 (br s, 1H), [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 6,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), [4,23 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,14 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m), 3,73 - 3,63 (m), 3,54 (cvartet AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,9 Hz), 3,51 - 3,43 (m), și 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], [3,04 (s) și 3,02 (s), total 6H], 2,94 - 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,09 - 1,93 (m), și 1,93 - 1,76 (m), total 4H], [1,46 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 476,3
83	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 444,45; **P28**	 sau  DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,89 (s) și 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,30 (s) și 6,26 (s), total 2H], 3,95 - 3,80 (m, 1H), [3,90 (s) și 3,89 (s), total 6H], [3,75 - 3,65 (m), 3,64 - 3,49 (m), 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și
			3,35 - 3,3 (m, presupus; în mare măsură ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,94 - 2,78 (m), 2,77 - 2,67 (m), și 2,50 - 2,39 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,14 - 2,03 (m), 2,01 - 1,83 (m), și 1,74 - 1,67 (m), total 4H], 1,41 - 1,34 (m, 3H); 475,3
84	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 444,45; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,85 (s) și 7,84 (s), total 1H],

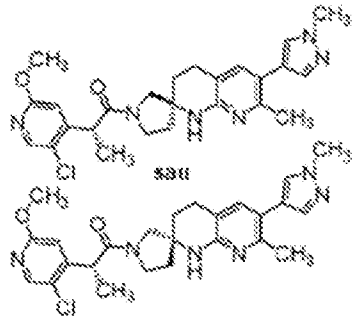
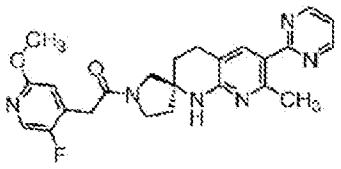
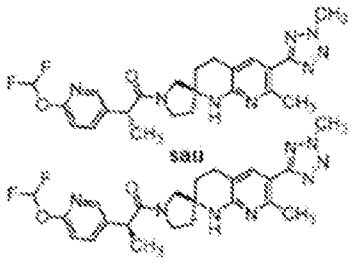
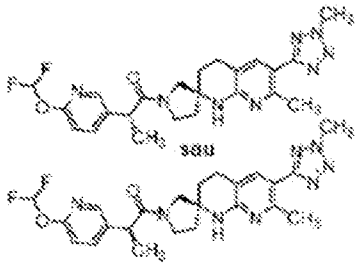
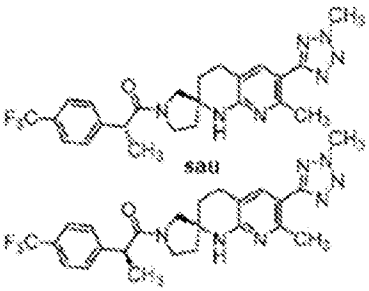
		 sau  DIAST-2	7,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [6,27 (s) și 6,22 (s), total 2H], 3,95 - 3,78 (m, 1H), [3,89 (s) și 3,81 (s), total 6H], [3,73 - 3,54 (m), 3,50 - 3,39 (m), și 3,38 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], 2,91 2,76 (m, 2H), [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 1,91 (m) și 1,91 - 1,75 (m), total 4H], [1,39 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 475,3
85	Exemplul 5 și 6[46]; **P28, P15**		[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,51 (s) și 8,40 (s), total 1H], [7,87 (br s) și 7,85 (br s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz)
		 sau  DIAST-1	și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,42 (q, *J* = 7,0 Hz) și 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], 4,01 (s, 3H), [3,94 - 3,85 (m), 3,80 - 3,70 (m), 3,70 - 3,60 (m), 3,60 - 3,49 (m), și 3,44 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], 2,96 - 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,25 - 2,16 (m), 2,15 - 1,96 (m), și 1,96 - 1,81 (m), total 4H], [1,56 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 480,3 (este observat model de izotop de clor)
86	Exemplul 5 și 6[46]; **P28, P15**	 sau  DIAST-2	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,52 (s) și 8,50 (s), total 1H], [7,86 (br s) și 7,83 (br s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,43 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], 4,01 (s, 3H), [3,90 - 3,81 (m), 3,77 - 3,51 (m), și 3,44 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [2,95 - 2,78 (m) și 2,69 - 2,57 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,20 - 2,09 (m) și 2,08 - 1,78 (m), total 4H], [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz),
			total 3H]; 480,2 (este observat model de izotop de clor)
87	Exemplele 3 și 447,48; **C72**		1,82 minute[49]; 362,5 [M+Na$^+$]

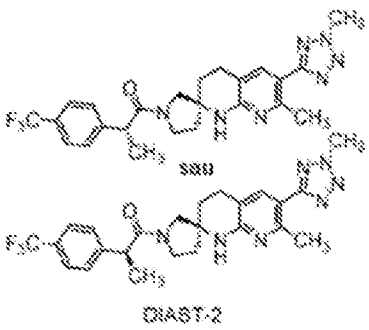
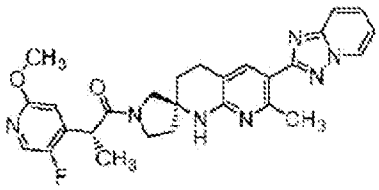
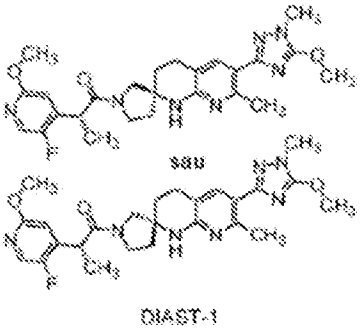
			
88	Exemplele 3 şi 447,48; **C72**		2,33 minute[49]; 362,5 [M+Na+]
89	Exemplele 3 şi 4; **C81**		1,87 minute[50]; 420,6
90	Exemplul 14[51]; **C81**		2,41 minute[52]; 498,5 [M+Na+]
91	Exemplul 14[51]; **C81**		3,16 minute[52]; 498,5 [M+Na+]
			
92	Exemplul 1453,54; **C74, P7**		2,68 minute[55]; 534,4

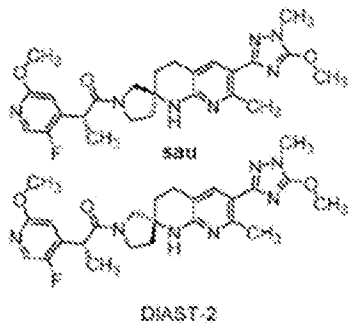
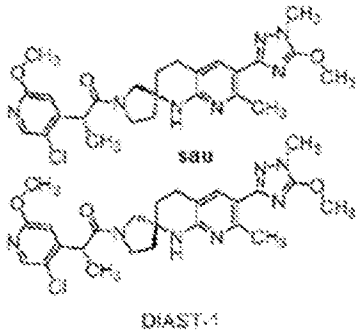
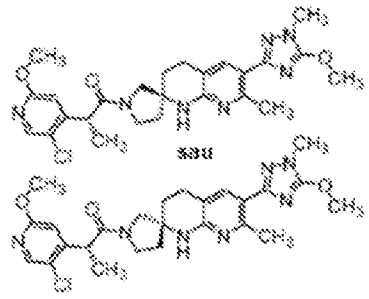
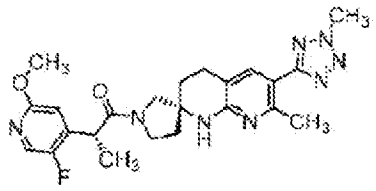
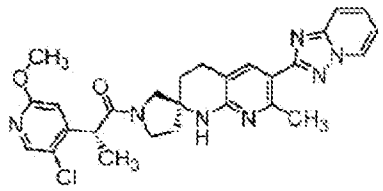
		 sau DIAST-1	
93	Exemplul 1453,54; **C74, P7**	 sau DIAST-2	2,92 minute[55]; 534,4
94	Exemplul 1453,56; **C74, P2**	 sau DIAST-1	2,22 minute[57]; 550,6 (este observat model de izotop de clor)
95	Exemplul 1453,56; **C74,**		2,69 minute[57]; 550,6
	P2	 sau DIAST-2	
96	Exemplul 13[58]; **P17**		1,60 minute[59]; 418,4 [M+Na$^+$]

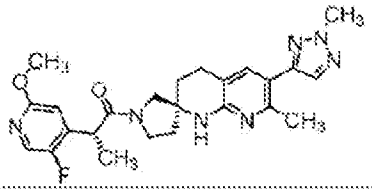
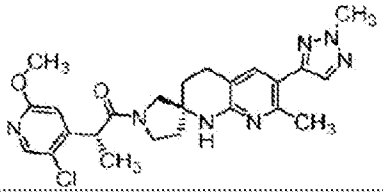
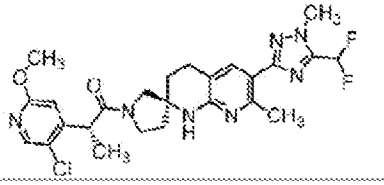
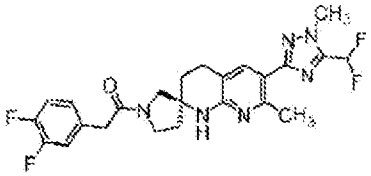
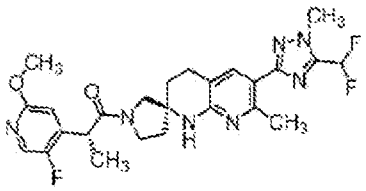
		 sau DIAST-1	
97	Exemplul 13[58]; **P17**	 sau DIAST-2	1,94 minute[59]; 418,4 [M+Na+]
98	Exemplul 13[60]; **P17, P7**	 sau DIAST-1	1,37 minute[59]; 385,5
99	Exemplul 13[60]; **P17, P7**		1,81 minute[59]; 407,4 [M+Na+]
		 sau DIAST-2	
100	Exemplul 13[61]; **P17, P2**	 sau DIAST-1	1,58 minute[59]; 401,5 (este observat model de izotop de clor)

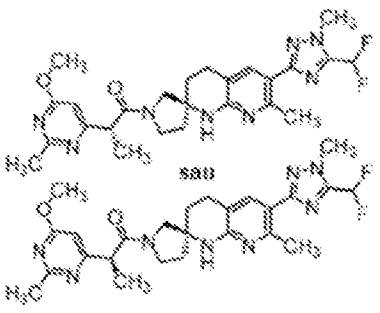
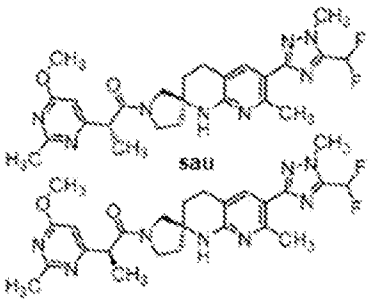
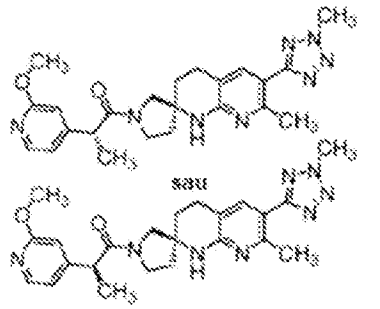
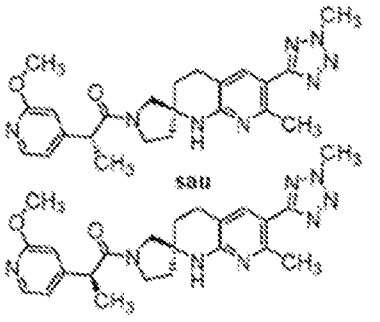
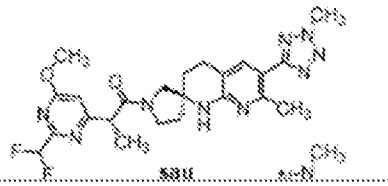
101	Exemplul 13[61]; **P17, P2**		2,08 minute[59]; 423,4 [M+Na+]
102	Exemplul 13[62,63]; **P17, P7**		1,73 minute[64]; 419,3 (este observat model de izotop de clor)
103	Exemplul 13[62,63]; **P17, P7**		2,57 minute[64]; 419,3 (este observat model de izotop de clor)
			
104	Exemplul 14[65]; **C81, P2**		3,07 minute[55]; 483,5
105	Exemplul 14[65]; **C81, P2**		3,85 minute[55]; 483,5

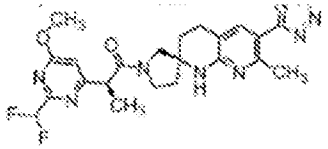
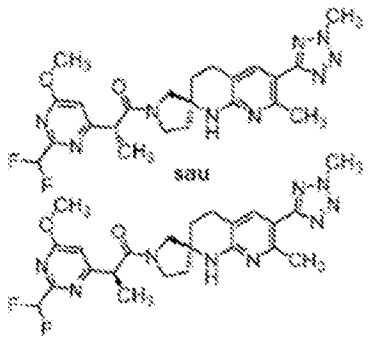
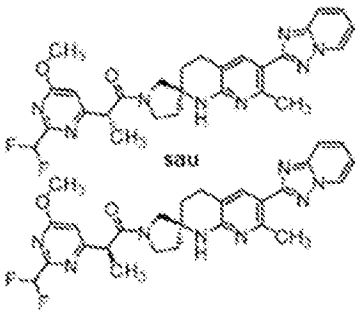
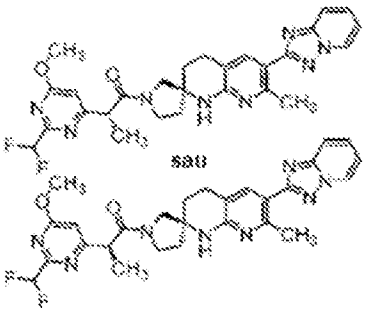
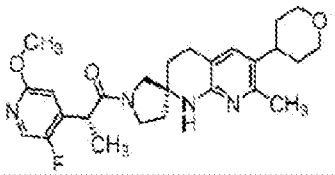
		 sau DIAST-2	
106	Exemplul 3 și 4; **P28**		1,76 minute[50]; 449,3
107	Exemplul 14[67]; **P26, P5**		3,72 minute[68]; 485,3
		 sau DIAST-1	
108	Exemplul 14[67]; **P26, P5**	 sau DIAST-2	4,2 minute[68]; 485,3
109	Exemplul 14[69]; **P26**	 sau DIAST-1	3,72 minute[70]; 486,3

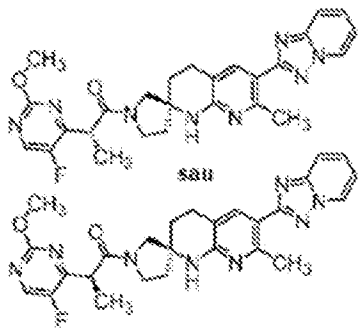
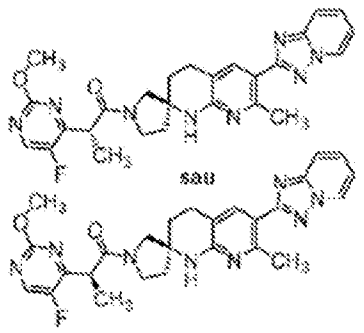
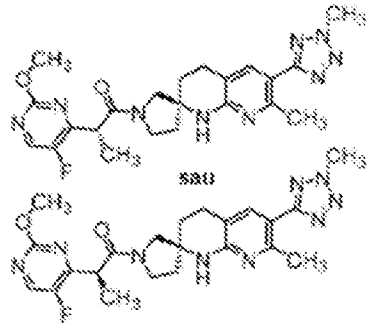
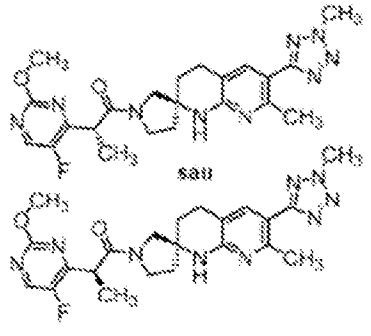
110	Exemplul 14[69]; **P26**	 DIAST-2	3,80 minute[70]; 486,3
111	Exemplul 1 și 2[71]; **P23, P7**		8,79 - 8,74 (m, 1**H**), [8,00 (d, *J* = 1,6 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,94 (s) și 7,91 (s), total 1**H**], 7,76 - 7,71 (m, 1**H**), 7,71 -7,64 (m,
			1**H**), 7,20 - 7,13 (m, 1**H**), [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1**H**], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1**H**], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4**H**], [3,89 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,96 - 2,76 (m) și 2,66 - 2,54 (m), total 2H], [2,70 (s) și 2,67 (s), total 3**H**], [2,16 - 2,06 (m), 2,05 - 1,84 (m), și 1,84 - 1,75 (m), total 4**H**], [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3**H**]; 502,4
112	Exemplul 14[72,73]; **P21, P7**	 DIAST-1	2,91 minute[74]; 496,4
113	Exemplul 14[72,73]; **P21, P7**		3,17 minute[74]; 496,4

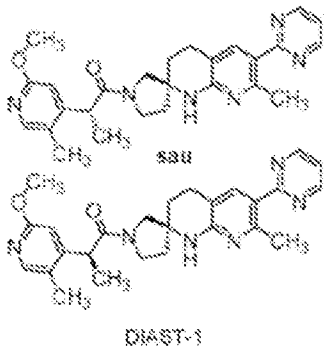
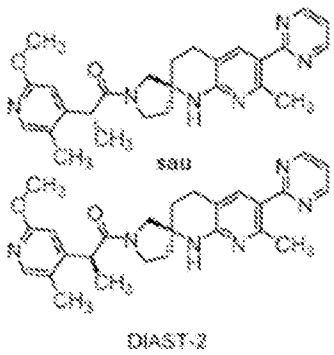
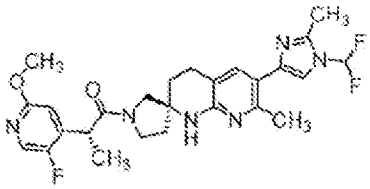
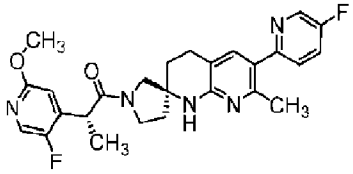
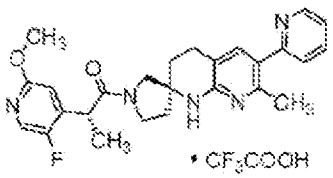
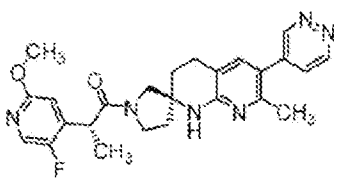
		 sau DIAST-2	
114	Exemplul 14[72,75]; **P21, P2**	 sau DIAST-1	2,06 minute[76]; 512,3
115	Exemplul 14[72,75]; **P21, P2**	 sau DIAST-2	2,29 minute[76]; 512,3
116	Exemplul 14[77]; **C77, P7**		3,52 minute[74]; 467,3
117	Ca exemplul 14[71]; **P23, P2**		8,80 - 8,74 (m, 1H), [8,15 (s) și 8,14 (s), total 1H], [7,94 (s) și 7,91 (s), total 1H], 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), [6,81 (s) și 6,76 (s), total 1H],
			[4,32 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,23 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,38

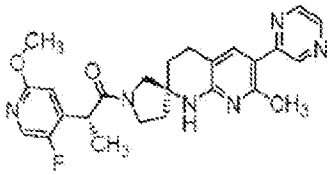
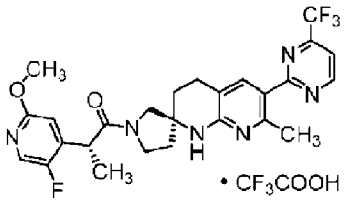
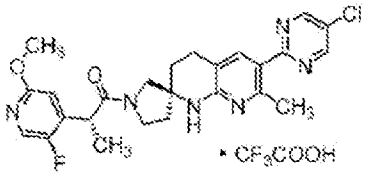
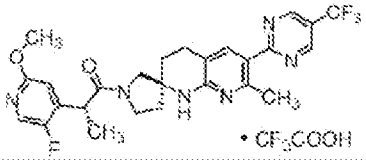
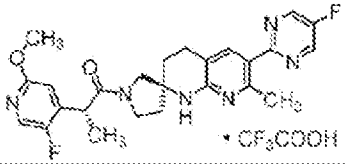
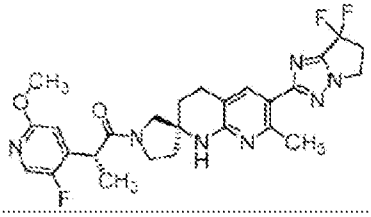
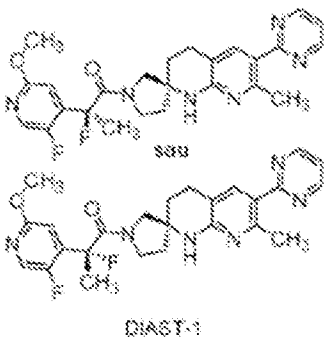
			(d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], 3,91 (s, 3H), [2,97 - 2,74 (m) și 2,60 - 2,49 (m), total 2H], [2,70 (s) și 2,68 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,85 (m), și 1,82 - 1,73 (m), total 4H], [1,44 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 518,3
118	Exemplul 14[78]; **P23, P7**		1,97 minute[50]; 466,5
119	Exemplul 14[78]; **P23, P2**		2,10 minute[50]; 482,5 (este observat model de izotop de clor)
120	Ca Exemplul **14; P32, P2**		2,16 minute[50]; 532,6 (este observat model de izotop de clor)
121	Ca Exemplul 14; **P32**		2,12 minute[50]; 489,6
			
122	Ca Exemplul **14; P32, P7**		2,01 minute[50]; 516,6
123	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[79]; **P32, P4**		2,22 minute[80]; 513,4

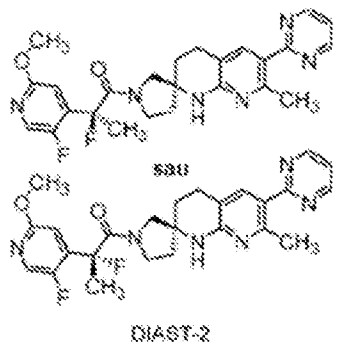
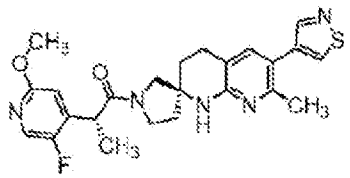
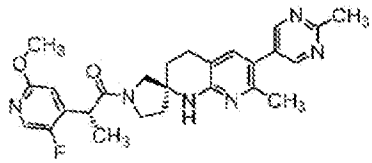
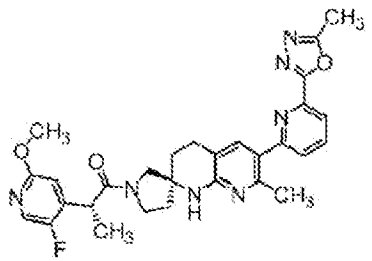
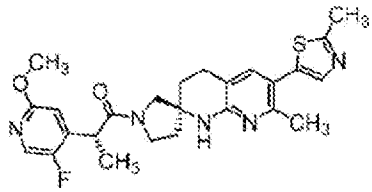
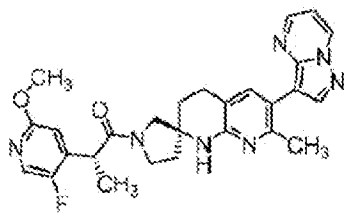
		 sau DIAST-1	
124	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[79]; **P32, P4**	 sau DIAST-2	2,67 minute[80]; 513,4
125	Exemplul 3 și 481,82; **C68**	 sau DIAST-1	1,63 minute[83]; 449,4
126	Exemplul 3 și 481,82; **C68**	 sau DIAST-2	1,87 minute[83]; 449,3
127	Exemplele 5 și 684,85; **P26**	 sau	1,96 minute[86]; 500,4

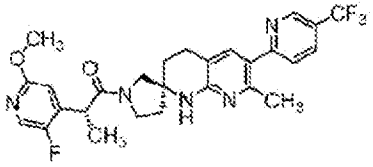
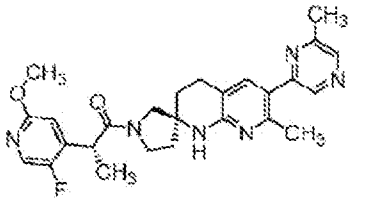
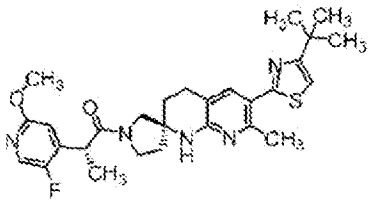
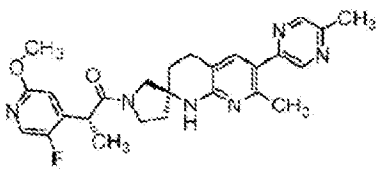
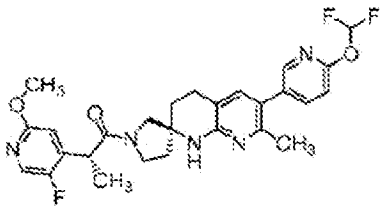
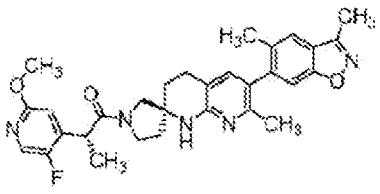
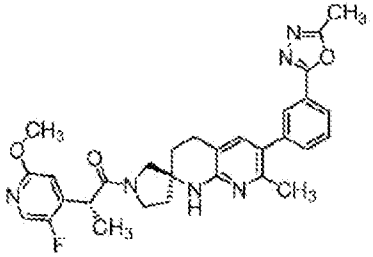
		 DIAST-1	
128	Exemplele 5 și 684,85; **P26**	 sau DIAST-2	2,15 minute[86]; 500,4
129	Exemplele 5 și 671,84,87; **P23**	 sau DIAST-1	2,74 minute[86]; 535,4
130	Exemplele 5 și 671,84,87; **P23**	 sau DIAST-2	3,33 minute[86]; 535,4
131	Exemplul 14[88]; **P23, P7**		2,16 minute[89]; 469,4
132	Exemplele 5 și 671,90,91; **P23**		3,20 minute[92]; 503,4

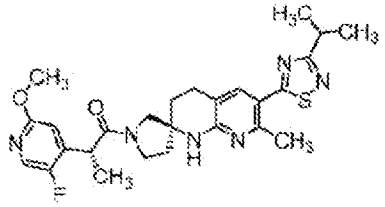
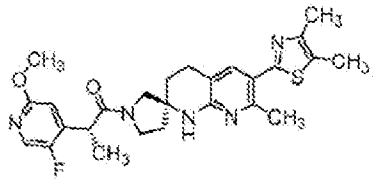
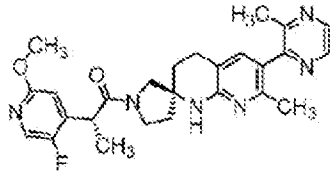
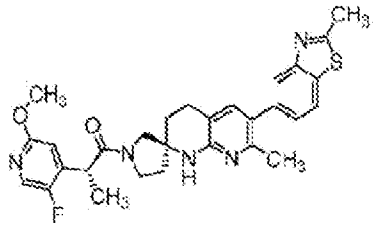
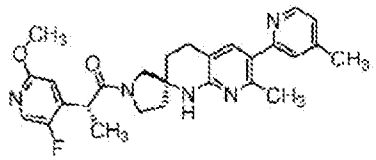
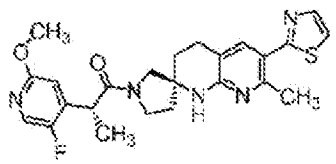
		 sau DIAST-1	
133	Exemplele 5 și 671,90,91; **P23**	 sau DIAST-2	3,58 minute[92]; 503,4
134	Exemplele 5 și 690,93; **P26**		2,40 minute[94]; 468,4
		 sau DIAST-1	
135	Exemplele 5 și 690,93; **P26**	 sau DIAST-2	2,78 minute[94]; 468,4
136	Exemplul 1495,96; **P28**		2,02 minute[97]; 459,4

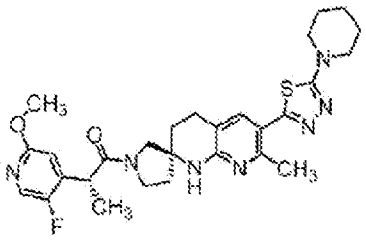
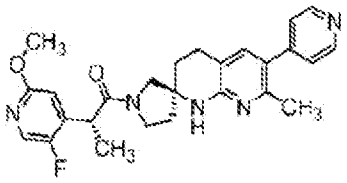
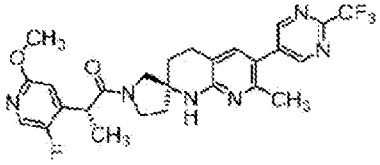
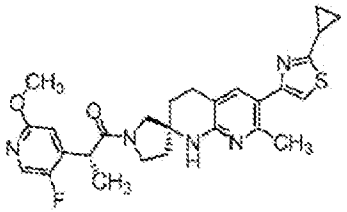
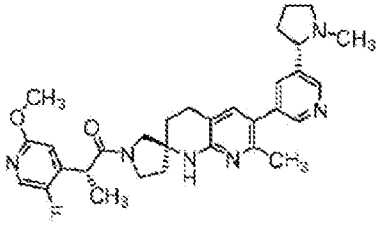
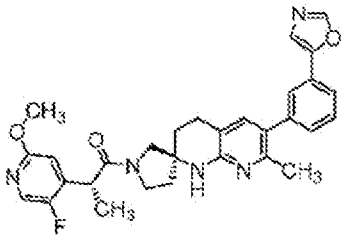
		 DIAST-1	
137	Exemplul 1495,96; **P28**	 DIAST-2	2,32 minute[97]; 459,4
138	Exemplul 1 și 2[98,99]; **P27, P7**		1,98 minute[50]; 515,6
			
139	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,12 minute[50]; 480,6
140	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,77 minute[50]; 462,6
141	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,70 minute[50]; 463,6

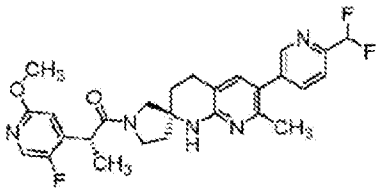
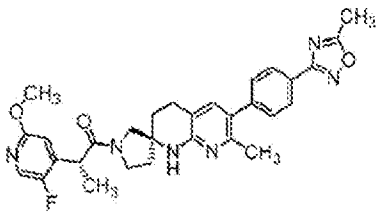
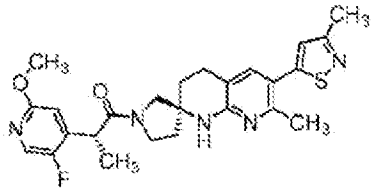
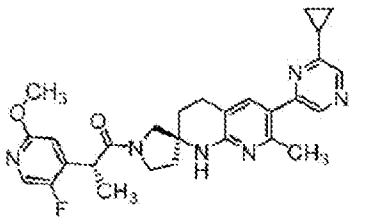
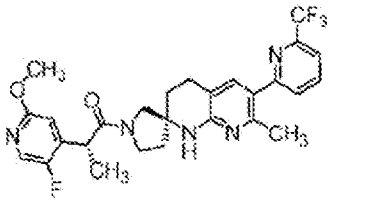
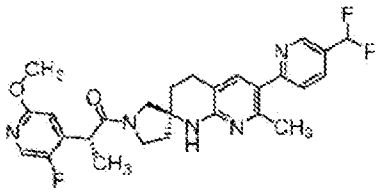
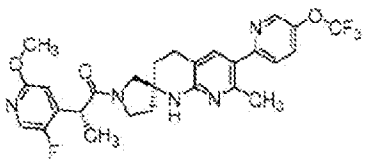
142	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,85 minute[50]; 463,6
143	Exemplul 18[101]; **P27, P7**		2,47 minute[50]; 531,6
144	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		230 minute[50]; 497 5
145	Exemplul 18[101]; **P27, P7**		2,47 minute[50]; 531,5
146	Exemplul 18[101]; **P27, P7**		2,12 minute[50]; 481,5
147	Exemplul 13[102]; **P27, P7**		2,20 minute[50]; 528,6
148	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[103,104]; **P28, C29**		3,20 minute[68]; 481,3

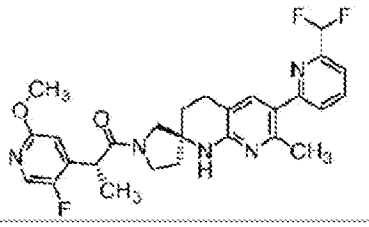
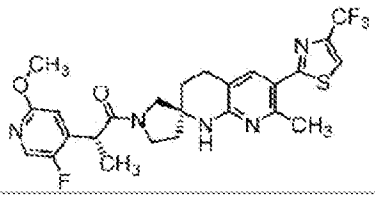
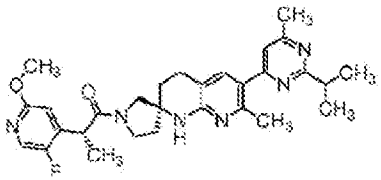
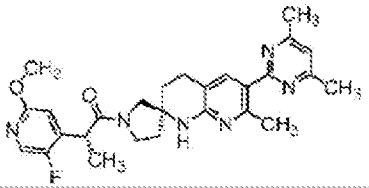
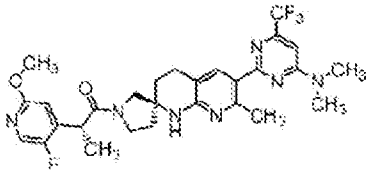
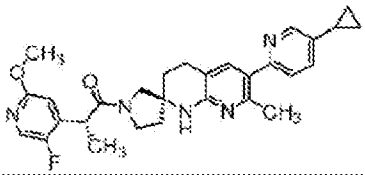
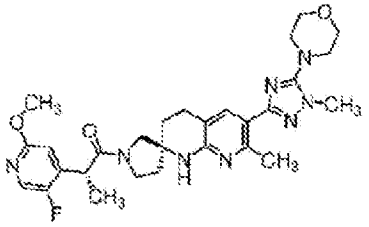
149	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[103,104]; **P28, C29**	 sau DIAST-2	3,61 minute[68]; 481,3
150	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,03 minute[50]; 468,5
			
151	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,84 minute[50]; 477,5
152	Exemplul 18[105]; **P27, P7**		2,04 minute[50]; 544,6
153	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,04 minute[50]; 482 5
154	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,01 minute[50]; 502,5
155	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,43 minute[50]; 530,5

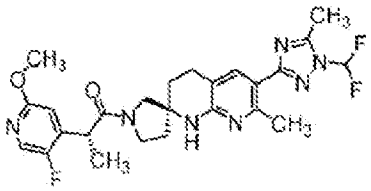
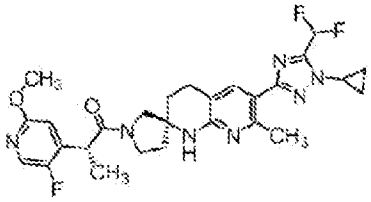
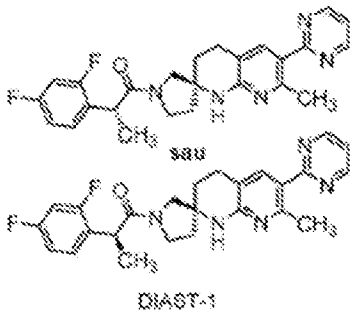
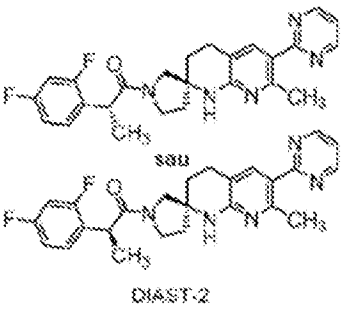
			
156	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,96 minute[50]; 477,5
			
157	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,82 minute[50]; 524,5
158	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,96 minute[50]; 477,5
159	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,44 minute[50]; 528,5
160	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,48 minute[50]; 530,6
161	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,23 minute[50]; 543,6

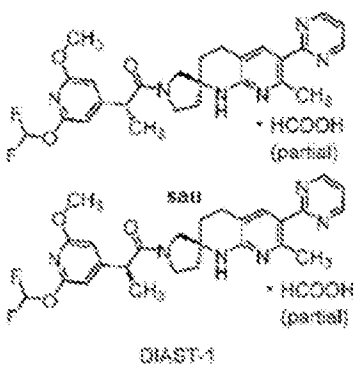
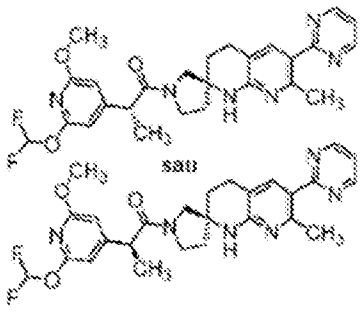
162	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,54 minute[50]; 511,5
			
163	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,36 minute[50]; 496,5
164	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,87 minute[50]; 477,5
165	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,41 minute[50]; 532,5
166	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,69 minute[50]; 476,5
167	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,08 minute[50]; 468,5
168	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,32 minute[50]; 552,6

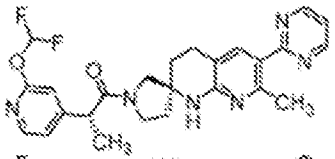
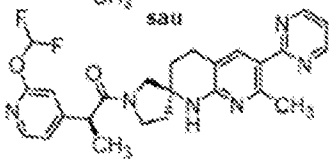
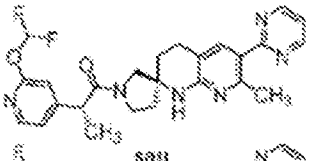
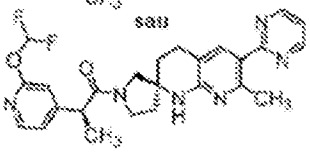
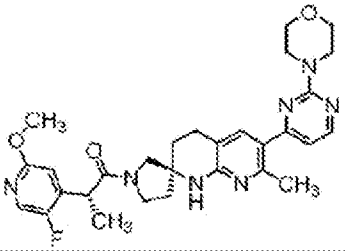
			
169	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		1,52 minute[50]; 462,5
170	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,27 minute[50]; 531,5
171	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,43 minute[50]; 508,5
172	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,27 minute[50]; 544,5
173	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,34 minute[50]; 528,5
174	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,14 minute[50]; 512,4

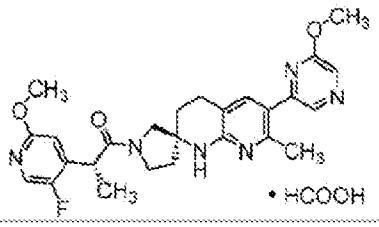
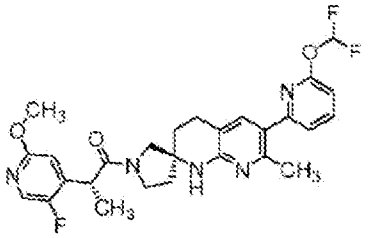
			
175	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,41 minute[50]; 543,5
176	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,13 minute[50]; 482,4
177	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,25 minute[50]; 503,5
178	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,44 minute[50]; 530,4
179	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,19 minute[50]; 512,4
180	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,44 minute[50]; 546,4
181	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,27 minute[50]; 512,4

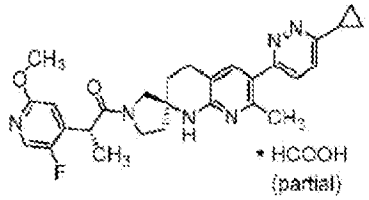
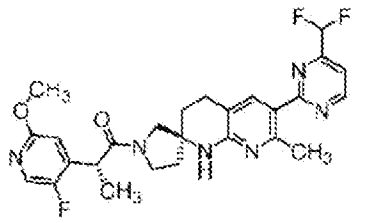
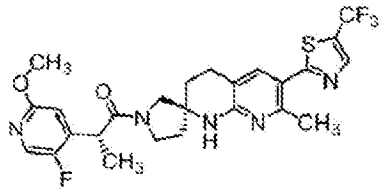
			
182	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,46 minute[50]; 536,4
183	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,14 minute[50]; 519,5
184	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,11 minute[50]; 491,5
185	Exemplul 18[101]; **P27, P7**		2,68 minute[50]; 574,5
186	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,01 minute[50]; 502,5
187	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,00 minute[50]; 551,5
			
188	Exemplul 18[100]; **P27, P7**		2,11 minute[50]; 516,4

			
189	Exemplul 18[107]; **P27, P7**		2,33 minute[50]; 542,4
190	Sinteze alternative ale Exemplelor 3 și 4[108]; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [7,84 (s) și 7,80 (s), total 1H], 7,45 - 7,31 (m, 1H), [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 7,03 - 6,94 (m, 2H), [4,27 (q, *J* =7,0 Hz) și 4,16 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,91 - 3,82 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,64 - 3,48 (m), 3,46 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,3 - 3,26 (m, presupus; în mare măsură ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,94 - 2,81 (m), 2,81 - 2,70 (m), și 2,53 - 2,43 (m), total 2H], [2,57 (s) și 2,55 (s),
			total 3H], [2,15 - 2,03 (m) și 2,01 - 1,84 (m), total 3H], 1,75 - 1,68 (m, 1H), [1,42 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 450,1
191	Sinteze alternative ale Exemplelor 3 și 4[108]; **P28**		8,84 - 8,78 (m, 2H), [7,84 (s) și 7,83 (s), total 1H], 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), [7,02 - 6,89 (m) și 6,82 (ddd, *J* = 10,6, 9,0, 2,6 Hz), total 2H], [4,26 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,14 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,96 - 3,87 (m), 3,74 - 3,64 (m), 3,62 (d, *J* = 10,6 Hz), 3,58 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), 3,50 - 3,39 (m), și 3,3 - 3,27 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,08 - 1,92 (m), și 1,92 - 1,75 (m), total 4H], [1,44 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 450,1

192	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[109,110]; **P28, P16**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,34 (v brs, 0,25 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,89 (s) și 7,83 (s), total 1H],
		 DIAST-1	[7,54 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) și 7,53 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [6,58 (d, *J* = 1,2 Hz) și 6,54 (d, *J* = 1,2 Hz), total 1H], [6,51 (d, *J* = 1,2 Hz) și 6,46 (d, *J* = 1,2 Hz), total 1H], [4,01 (q, *J* = 6,9 Hz), 3,98 - 3,83 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,37 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 5H], [3,90 (s) și 3,89 (s), total 3H], [2,95 - 2,71 (m) și 2,60 - 2,47 (m), total 2H], [2,58 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,14 - 2,04 (m) și 2,02 - 1,84 (m), total 3H], 1,78 - 1,71 (m, 1H), [1,41 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 511,3
193	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[109,110]; **P28, P16**	 DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 7,88 (s, 1H), [7,53 (t, J_{HF} = 73,3 Hz) și 7,45 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), total 1H], 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [6,55 (d, *J* = 1,1 Hz) și 6,50 (d, *J* = 1,1 Hz), total 1H], [6,48 (d, *J* = 1,2 Hz) și 6,43 (d, *J* = 1,2 Hz), total
			1H], [4,00 (q, *J* = 6,9 Hz), 3,96 - 3,86 (m), 3,75 - 3,62 (m), 3,60 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,5 Hz), 3,52 - 3,43 (m), și 3,37 (d, *J* = 10,7 Hz), total 5H], [3,89 (s) și 3,81 (s), total 3H], 2,93 - 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) și 2,56 (s), total 3H], [2,18 - 2,09 (m), 2,08 - 1,92 (m), și 1,92 - 1,77 (m), total 4H], [1,42 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 511,3
194	Sinteze alternative ale Exemplului 3 și 4[111,112]; **P28**		[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], [8,16 (d, *J* = 5,3 Hz) și 8,08 (d, *J* = 5,3 Hz), total 1H], [7,85 (s) și 7,83 (s), total 1H],

		 sau  DIAST-1	[7,54 (t, J_{HF} = 73,1 Hz) și 7,46 (t, J_{HF} = 73,0 Hz), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,18 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz) și 7,10 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz), total 1H], [6,95 (br s) și 6,89 (br s), total 1H], [4,08 (q, *J* = 6,9 Hz) și 3,99 (q, *J* = 7,0 Hz), total 1H], [4,00 - 3,88 (m), 3,77 - 3,63 (m), 3,60 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), 3,53 - 3,43 (m), și 3,36 (d, *J* = 10,6 Hz),
			total 4H], 2,93 - 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) și 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 1,92 (m) și 1,92 - 1,76 (m), total 4H], [1,46 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 481,2
195	Sinteze alternative ale exemplelor 3 și 4[111,112]; **P28**	 sau  DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) și 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), total 2H], 8,20 - 8,14 (m, 1H), [7,91 (s) și 7,85 (s), total 1H], [7,55 (t, J_{HF} = 73,0 Hz) și 7,54 (t, J_{HF} = 73,1 Hz), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) și 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [7,20 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz) și 7,16 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz), total 1H], [6,97 (br s) și 6,93 (br s), total 1H], [4,09 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,85 (m), 3,79 - 3,69 (m), 3,67 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 10,7 Hz), 3,65 - 3,55 (m), 3,57 (d, *J* = 12,0 Hz), 3,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,37 - 3,3 (m, presupus; parțial ascuns de către vârful de solvent), total 4H], [2,95 - 2,72 (m) și 2,58 - 2,48 (m), total 2H], [2,59 (s) și 2,57 (s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m) și 2,03 - 1,85 (m), total 3H],
			1,79 - 1,71 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 7,0 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 481,3
196	Exemplul 18; **P27, P7**		[8,32 (d, *J* = 5,1 Hz) și 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz), total 1H], 8,04 - 7,95 (m, 1H), [7,55 (s) și 7,52 (s), total 1H], [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], 6,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 -

			3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,47 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), și 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], 3,82 - 3,77 (m, 4H), 3,77 - 3,72 (m, 4H), [2,94 - 2,75 (m) și 2,65 - 2,52 (m), total 2H], [2,50 (br s) și 2,48 (br s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m), 2,04 - 1,82 (m), și 1,82 - 1,73 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) și 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H]; 548,3
197	Exemplul 18; **P27, P7**		8,23 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,55 (s) și 7,52 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H],
			[4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [4,00 (s) și 4,00 (s), total 3H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), și 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,75 (m) și 2,66 - 2,55 (m), total 2H], [2,49 (s) și 2,47 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m) și 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 493,3
198	Exemplul 18; **P27, P7**		[8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], 7,90 - 7,84 (m, 1H), [7,56 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) și 7,56 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), total 1H], [7,50 (s) și 7,47 (s), total 1H], 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,3 Hz), 3,42 - 3,35
			(m), și 3,39 (d, *J* = 10,5 Hz), total 4H], [3,89 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) și 2,64 - 2,53 (m), total 2H], [2,44 (s) și 2,42 (s), total 3H], [2,15 - 2,05 (m), 2,04 - 1,83 (m), și 1,83 - 1,74 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H]; 528,3
199	Exemplul 18; **P27, P7**		8,36 (v br s, 0,7 H; presupus a fi parțial o sare formiat), [7,99 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], 7,64 (d, componentă de cvartet

			AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), [7,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,8 Hz) și 7,50 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 8,8 Hz), total 1H], [7,44 (s) și 7,41 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,83 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,2 Hz), și 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) și 2,64 - 2,53 (m), total 2H], [2,36 (s)
			și 2,34 (s), total 3H], 2,34 - 2,24 (m, 1H), [2,16 - 2,06 (m) și 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* =6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H], 1,24 - 1,09 (m, 4H); 503,3
200	Exemplul 18; **P27, P7**		[8,99 (d, *J* = 5,0 Hz) și 8,98 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H], [8,07 (s) și 8,04 (s), total 1H], [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) și 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,51 (d, *J* = 5,0 Hz) și 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,75 - 6,72 (m), total 1H], [6,72 (t, J_{HF} = 54,8 Hz) și 6,72 (t, J_{HF} = 54,8 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) și 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,49 (d, componentă de cvartet AB, *J* = 12,4 Hz), 3,42 - 3,35 (m), și 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) și 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,76 (m) și 2,66 - 2,54 (m), total 2H], [2,66 (s) și 2,64 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m), 2,05 - 1,83 (m), și 1,83 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) și 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H];
			513,3
201	Exemplul 18; **P27, P7**		8,33 (br s, 1H), [8,13 (s) și 8,11 (s), total 1H], 7,98 (br s, 1H), [6,77 (d, *J* = 4,9 Hz) și 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], 4,32 - 4,17 (m, 1H), [3,97 - 3,83 (m), 3,80 (d, *J* = 11,0 Hz), 3,77 - 3,56 (m), și 3,43 (d, *J* = 11,0 Hz), total 4H], 3,88 (s, 3H), [3,06 - 2,87 (m) și 2,81 - 2,70 (m), total 2H], [2,78 (s) și 2,76 (s), total 3H], [2,31 - 2,16 (m) și 2,12 - 1,93 (m), total 3H], 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,45 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 536,2

1. Reacția 5-brom-2-iodopirimidinei cu **P27** a fost efectuată folosind [1,1'bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II) și carbonat de sodiu, pentru se obține (2*S*)6-(5-brompirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'carboxilat de *terț-butil*.

2. Deprotejarea lui **P17** cu acid clorhidric în 2-propanol a furnizat 7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară.

3. Separarea produsului în cei patru diastereomeri componenți ai săi a fost efectuată prin cromatografie de fluid supercritic, după cum urmează: A fost efectuată o separare inițială [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / (2-propanol care conține 0,2% 1-aminopropan-2ol); Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bari] pentru a furniza un amestec care a eluat primul (Pdt1) și un amestec care a eluat al doilea (Pdt2). Timp de retenție pentru Pdt1: 3,80 minute [Condiții analitice. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: 2propanol care conține 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Timp de retenție pentru Pdt2: 4,08 minute (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru Pdt1).

Pdt1 a fost apoi separat {Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 3:2 dioxid de carbon / [(1:1 acetonitril: metanol) care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bar}. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 23, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 24.

Pdt2 a fost separat {Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / [etanol care conține 2% (7 M amoniac în metanol)]; Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 100 bar} pentru a furniza primul diastereomer care a eluat, Exemplul 25, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 26.

4. Condiții analitice. Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: (1:1 acetonitril / metanol) care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

5. Aceste date LCMS au provenit din analiza amestecului de reacție.

6. Condiții analitice. Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: etanol care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

7. (2*S*)-7-metil-6-[2-metil-1-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-4-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de *terț-butil* necesar a fost sintetizat din **P23** folosind metoda descrisă în *Preparatul P28* pentru sinteza lui **C69**; 4-iod-2metil-1-(trifluormetil)-1*H*-imidazol a fost utilizat în locul 2-brompirimidinei.

8. Acid [(2*R*)-1'-(*terț*-butoxicarbonil)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-6-il]boronic a fost preparat din **P24** folosind metoda descrisă în *Preparatul P27.* Transformarea ulterioară în (2*R*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de *terț-butil* necesar a fost efectuat în același mod în care **C84** a fost sintetizat din **P27** în *Exemplul 18.*

9. Deprotejarea lui **C66** cu acid clorhidric în diclormetan, a furnizat (2*R*)-7metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară.

10. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 30 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 80 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 31, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 32. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fază mobilă A: dioxid de carbon; Fază mobilă B: metanol care conține 0,2% (7 M amoniac în metanol); Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 minute; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari], Exemplul 31 a prezentat un timp de retenție de 4,22 minute. Exemplul 32 a avut un timp de retenție de 4,48 minute în aceleași condiții.

11. Din compararea spectrelor ^{1}H RMN, Exemplul 31 este enantiomerul din Exemplul 4, iar Exemplul 32 este enantiomerul din Exemplul 3.

12. Transformarea lui **C44** în 1'-benzil-7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidină] a fost efectuată folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C48** din *Preparatele P17 și P18,* cu excepția faptului că a fost utilizată 2-clor-3-iod-6-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)piridină în loc de **C40**. Hidrogenarea ulterioară a furnizat 7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară.

13. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 78:22 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 34, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 35. La cromatografie

analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 34 a prezentat un timp de retenție de 2,63 minute. Exemplul 35 a avut un timp de retenție de 3,36 minute în aceleași condiții.

14. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 × 250 mm, 10 μm; Fază mobilă: 95:5:0,1 etanol/acetonitril/dietilamină; Debit: 60 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 36, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul

37. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 150 mm, 5 μm; Fază mobilă: 95:5:0,1 etanol/acetonitril/dietilamină, Debit: 0,8 ml/minut), Exemplul 36 a prezentat un timp de retenție de 5,04 minute; Exemplul 37 a avut un timp de retenție de 7,89 minute în aceleași condiții.

15. Transformarea 5-clor-4-iod-2-(trifluormetil)piridinei în acidul 2-[5-clor-2(trifluormetil)piridin-4-il]propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *m/z* 254,0 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

16. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AY, 50 × 250 mm, 10 μm; Fază mobilă: 60:40:0,1 hexan/etanol/dietilamină; Debit: 60 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 38, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 39. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 150 mm, 5 μm; Fază mobilă: metanol; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 38 a prezentat un timp de retenție de 3,53 minute. Exemplul 39 a avut un timp de retenție de 5,46 minute în aceleași condiții.

17. Transformarea 4-iod-2-metoxi-5-(trifluormetil)piridinei în acidul 2-[2-metoxi5-(trifluormetil)piridin-4-il]propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *m/z* 250,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,46 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

18. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți folosind HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 50 × 250 mm, 10 μm; Fază mobilă: 70:30:0,1 hexan/etanol/dietilamină; Debit: 60 ml/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 40, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 41. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA-3, 4,6 × 250 mm, 3 μm; Fază mobilă: 70:30:0,1 hexan/etanol/dietilamină Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 40 a prezentat un timp de retenție de 6,49 minute. Exemplul 41 a avut un timp de retenție de 8,39 minute în aceleași condiții.

19. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 42, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 43. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 42 a prezentat un timp de retenție de 1,81 minute. Exemplul 43 a avut un timp de retenție de 2,54 minute în aceleași condiții.

20. 6-clor-2-metilpirimidin-4-ol a fost transformat în 4-clor-6-(difluormetoxi)-2metilpirimidină folosind metoda descrisă în *Preparatul P11, Etapa 1*. Acest material a fost apoi utilizat pentru a prepara 2-[6-(difluormetoxi)-2-metilpirimidin-4-il]propanoatul de litiu necesar conform metodei furnizate în *Preparatul P4*. LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,62 (t, J_{HF} = 72,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,70 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

21. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA 4,6 cm × 25 mm; Fază mobilă: etanol; Debit: 1 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 44, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 45. Fiecare dintre acești diastereomeri a fost supus unei purificări finale prin HPLC în fază inversă (Coloană: Nouryon Kromasil 100-5 C18, 21,5 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă A: apă care conține 0,1% acid formic; Fază mobilă B: acetonitril; Gradient: 20% până la 40% B). La HPLC analitică (Coloană: Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm; Fază mobilă: etanol; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 44 a prezentat un timp de retenție de 9,78 minute. Exemplul 45 a avut un timp de retenție de 13,69 minute în aceleași condiții.

22. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic (Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 72:28 dioxid de carbon/etanol; Debit: 50 ml/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 46, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 47. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; Fază mobilă:

3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 46 a prezentat un timp de retenţie de 1,62 minute. Exemplul 47 a avut un timp de retenţie de 2,77 minute în aceleaşi condiţii.

23. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 88:12 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 48, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 49. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,1% dietilamină); Debit: 2,0 ml/minut], Exemplul 48 a prezentat un timp de retenţie de 2,43 minute. Exemplul 49 a avut un timp de retenţie de 3,04 minute în aceleaşi condiţii.

24. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 84:16 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 50, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 51. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 50 a prezentat un timp de retenţie de 1,77 minute. Exemplul 51 a avut un timp de retenţie de 2,16 minute în aceleaşi condiţii.

25. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 86:14 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 52, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 53. La cromatografie analitică de fluid supercritic (Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon/(metanol care conţine 0,1% dietilamină) Debit: 2,0 ml/minut), Exemplul 52 a prezentat un timp de retenţie de 2,24 minute. Exemplul 53 a avut un timp de retenţie de 2,58 minute în aceleaşi condiţii.

26. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 25 × 250 mm, 10 µm; Fază mobilă: etanol; Debit: 30 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 55, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 56. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: etanol; Debit: 0,5 ml/minut), Exemplul 55 a prezentat un timp de retenţie de 9,79 minute. Exemplul 56 a avut un timp de retenţie de 12,37 minute în aceleaşi condiţii.

27. Transformarea 3-fluor-4-iod-2-metoxipiridinei în acidul 2-(3-fluor-2metoxipiridin-4-il)propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *mlz* 200,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H).

28. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 57, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 58. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 57 a prezentat un timp de retenţie de 1,77 minute. Exemplul 58 a avut un timp de retenţie de 2,92 minute în aceleaşi condiţii.

29. Transformarea 5-clor-4-iodopiridin-2-olului în acidul 2-[5-clor-2(difluormetoxi)piridin-4-il]propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *mlz* 252,1 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 × 250 mm, 10 µm; Fază mobilă: 70:30:0,1 metanol/acetonitril/dietilamină; Debit: 50 ml/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 59, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 60. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 150 mm, 5 µm; Fază mobilă: 4:1 metanol / acetonitril; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 59 a prezentat un timp de retenţie de 3,16 minute. Exemplul 60 a avut un timp de retenţie de 6,23 minute în aceleaşi condiţii.

31. O purificare finală a fost efectuată utilizând cromatografie C18 în fază inversă (Fază mobilă A: apă care conţine 0,1% acid formic; Fază mobilă B: acetonitril; Gradient: 0% până la 50% B).

32. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi folosind HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AY, 50 × 250 mm, 10 µm; Fază mobilă:

70:30:0,1 hexan/etanol/dietilamină; Debit: 60 ml/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 61, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 62. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AY-3, 4,6 × 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 70:30:0,1 hexan/etanol/dietilamină; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 61 a prezentat un timp de retenție de 4,41 minute. Exemplul 62 a avut un timp de retenție de 5,60 minute în aceleași condiții.

33. Reacția 5-clor-4-iodopiridin-2-olului cu 1-trifluormetil-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-onă în nitrometan la 100 °C a furnizat 5-clor-4-iod-2-(trifluormetoxi)piridină. Acest material a fost transformat în acidul 2-[5-clor-2-(trifluormetoxi)piridin-4il]propanoic necesar folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *m/z* 270,0 (este observat model de izotop de clor) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

34. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 × 250 mm, 10 μm; Fază mobilă: 100:0,1 metanol/dietilamină; Debit: 60 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 63, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 64. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 100:0,1 metanol / dietilamină Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 63 a prezentat un timp de retenție de 7,22 minute. Exemplul 64 a avut un timp de retenție de 10,44 minute în aceleași condiții.

35. O purificare finală a fost efectuată utilizând cromatografie C18 în fază inversă (Fază mobilă A: apă care conține 0,1% acid formic; Fază mobilă B: acetonitril; Gradient: 0% până la 40% B).

36. Produsul a fost separat în enantiomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 64:36 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul enantiomer care a eluat a fost denumit Exemplul 65, și enantiomerul care a eluat al doilea, Exemplul 66. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3R, 3,0 × 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,0 ml/minut], Exemplul 65 a prezentat un timp de retenție de 1,32 minute. Exemplul 66 a avut un timp de retenție de 1,79 minute în aceleași condiții.

37. A fost utilizat reactant brom-heterociclic (2-brom-5-metoxipirimidină), mai degrabă decât derivatul de clor.

38. Demetilarea Exemplului 14 a fost efectuată cu iodură de trimetilsilil în acetonitril la reflux, pentru a furniza (2*R*)-2-(5-fluor-2-hidroxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă. Acest material a reacționat cu iod(^{2}H$_3$)metan și carbonat de potasiu în *N,N*dimetilformamidă pentru a se obține Exemplul 74.

39. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG-H, 20 x 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 54:46 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 45 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 75, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 76. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 1:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 1,5 ml/minut], Exemplul 75 a prezentat un timp de retenție de 1,93 minute. Exemplul 76 a avut un timp de retenție de 2,99 minute în aceleași condiții.

40. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 × 250 mm, 10 μm; Fază mobilă: 70/30/0,1 metanol/acetonitril/dietilamină; Debit: 60 ml/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 77, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 78. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 250 mm, 3 μm; Fază mobilă: 70/30/0,1 metanol/acetonitril/dietilamină; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 77 a prezentat un timp de retenție de 2,58 minute; Exemplul 78 a avut un timp de retenție de 4,41 minute în aceleași condiții.

41. Transformarea 5-fluor-4-iod-2-(trifluormetil)piridinei în acidul 2-[5-fluor-2(trifluormetil)piridin-4-il]propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P5*. LCMS *m/z* 238,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

42. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG-H, 20 x 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 54:46 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 45 mL/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 79, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 80. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 1:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 1,5 ml/minut], Exemplul 79 a prezentat un timp de retenție de 1,97 minute. Exemplul 80 a avut un timp de retenție de 3,41 minute în aceleași condiții.

43. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 86:14 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 81, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 82. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 81 a prezentat un timp de retenție de 1,55 minute. Exemplul 82 a avut un timp de retenție de 1,79 minute în aceleași condiții.

44. 2,6-dimetoxi-4-metilpiridină a fost transformată în acidul 2-(2,6dimetoxipiridin-4-il)propanoic necesar folosind metoda descrisă în *Preparatul P1*. LCMS *m/z* 212,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 6,26 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,63 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

45. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 86:14 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 83, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 84. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,5 ml/minut], Exemplul 83 a prezentat un timp de retenție de 1,75 minute. Exemplul 84 a avut un timp de retenție de 2,11 minute în aceleași condiții.

46. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 20 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 68:32 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 85, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 86. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,0 ml/minut], Exemplul 85 a prezentat un timp de retenție de 1,70 minute. Exemplul 86 a avut un timp de retenție de 2,14 minute în aceleași condiții.

47. Hidrogenarea lui **C72** peste hidroxid de paladiu a furnizat 7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară.

48. Produsul a fost separat în enantiomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul enantiomer care a eluat a fost denumit Exemplul 87, și enantiomerul care a eluat al doilea, Exemplul 88.

49. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

50. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 mm, 5 μm; Fază mobilă A: 0,05% acid trifluoracetic în apă (v/v); Fază mobilă B: 0,05% acid trifluoracetic în acetonitril (v/v); Gradient: 5,0% până la 95% B, liniar timp de 4,0 minute, apoi 95% B timp de 1,0 minut; Debit: 2 ml/minut.

51. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 90, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 91.

52. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:2 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

53. Transformarea lui **C74** în 7-metil-6-[1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*-1,2,4-triazol3-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară a fost efectuată folosind metoda descrisă pentru sinteza **P31** din **C74** în *Preparatul P31*.

54. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 92, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 93.

55. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

56. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 94, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 95.

57. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

58. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 92:8 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 96, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 97.

59. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

60. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 92:8 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 98, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 99.

61. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 92:8 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 100, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 101.

62. Reacţia lui **P17** cu 1,3-diclor-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă a dat 6-clor7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatul de *terţ-butil* necesar.

63. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 102, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 103.

64. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJH, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

65. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 104, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 105.

66. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

67. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 107, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 108.

68. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

69. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 109, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 110.

70. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

71. Transformarea lui **P23** în (2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară, sare diclorhidrat, a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul alternativ de* ***P26*****;** în acest caz, 2brom[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina a fost utilizată în locul 5-brom-2-metil-2*H*tetrazolului.

72. Transformarea lui **P21** în 6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-7-metil3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară, sare diclorhidrat, a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul alternativ de* ***P26***; în acest caz, 3brom-5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol a fost utilizat în locul 5-brom-2-metil-2*H*tetrazolului.

73. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 112, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 113.

74. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Faza mobila: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care contine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

75. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 114, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 115.

76. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Faza mobila: 3:2 dioxid de carbon / (metanol care contine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

77. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost Exemplul 13, şi al doilea diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 116. Exemplul 13 a prezentat un timp de retenţie de 3,26 minute. Exemplul 116 a avut un timp de retenţie de 3,52 minute în aceleaşi condiţii (vezi nota de subsol 74).

78. Transformarea lui **P23** în (2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară, sare diclorhidrat, a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul alternativ de* ***P26***; în acest caz, 4brom-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol a fost utilizat în locul 5-brom-2-metil-2*H*-tetrazolului.

79. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 150 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 123, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 124.

80. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 200 bari.

81. (2-metoxipiridin-4-il)acetat de metil a fost transformat în acidul 2-(2metoxipiridin-4-il)propanoic necesar folosind metoda descrisă în *Preparatul P1*. LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

82. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenţi utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 125, şi diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 126.

83. Condiţii pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJH, 4,6 × 100 mm, 5 μm; Fază mobilă: 3:2 dioxid de carbon / (metanol care conţine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

84. 2,4-diclor-6-metoxipirimidină a fost transformată în (2-clor-6metoxipirimidin-4-il)(metil)propandioat de dimetil conform metodei descrise în etapa 1 din *Preparatul P4.* Acest material a

fost apoi utilizat pentru a sintetiza 2-[2(difluormetil)-6-metoxipirimidin-4-il]propanoatul de litiu necesar folosind metoda descrisă în *Preparatul P9*. LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,91 (s, 1H), 6,54 (t, J_{HF} = 54,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

85. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 127, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 128.

86. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă: 3:2 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

87. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 × 250 mm, 5 µm; Faza mobila: 3:2 dioxid de carbon / (metanol care contine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 129, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 130.

88. Folosind metoda raportată de D. W. C. MacMillan și colab., J. Amer. Chem. Soc. 2016, 138, 8084-8087, **P23** a reacționat cu 4-bromtetrahidro-2*H*-piran, în prezența fotocatalizatorului $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$, pentru a furniza (2*S*)-7-metil6-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-carboxilat de *terț-butil*. Deprotejarea cu acid clorhidric a dat (2*S*)-7-metil-6-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidina] necesară, sare diclorhidrat.

89. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

90. Transformarea 4-clor-5-fluor-2-metoxipirimidinei în acidul 2-(5-fluor-2metoxipirimidin-4-il)propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P4.* Acidul final a fost contaminat cu 4-etil-5-fluor-2-metoxipirimidină. LCMS *mlz* 201,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), numai vârfuri de produs: δ 8,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

91. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 132, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 133.

92. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJH, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Contrapresiune: 120 bari.

93. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 85:15 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 134, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 135.

94. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

95. Transformarea 2-metoxi-4,5-dimetilpiridinei în acidul 2-(2-metoxi-5metilpiridin-4-il)propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în *Preparatul P1*. LCMS *m/z* 196,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,89 (brs, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (br s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

96. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 5 µm; Fază mobilă: 1:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 136, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 137.

97. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Faza mobila: 1:1 dioxid de carbon / (metanol care contine 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari.

98. Reacția lui **P27** cu 1-(difluormetil)-4-iod-2-metil-1*H*-imidazol, folosind metoda raportată pentru transformarea lui **P27** în **C84** în *Exemplu* 18, a furnizat (2*S*)6-[1-(difluormetil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin2,3'-pirolidin]-1'-carboxilatul de *terț-butil* necesar.

99. 1-(difluormetil)-4-iod-2-metil-1*H*-imidazolulul necesar a fost preparat din 4iod-2-metil-1*H*-imidazol folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C5** din *Preparatul P5.*

100. Reactantul heteroaromatic adecvat substituit cu brom a fost utilizat în cuplarea cu paladiu.

101. Reactantul heteroaromatic adecvat substituit cu clor a fost utilizat în cuplarea cu paladiu.

102. Reacția 3,5-dibrom-1*H*-1,2,4-triazolului cu 4-brombut-1-enă în prezența carbonatului de potasiu a furnizat 3,5-dibrom-1-(but-3-en-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol; acest material a fost ciclizat la 2-brom-7-metiliden-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol folosind 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (SPhos), clor(2-diciclohexilfosfino2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (SPhos Pd G2) și trietilamină la temperatură înaltă. Ozonoliza ulterioară a cetonei a fost urmată de reacția cu trifluorură de (dietilamino)sulf pentru a se obține 2-brom-7,7-difluor-6,7dihidro-5*H*-pirolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolul necesar.

103. Transformarea lui **C29** în acidul 2-fluor-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4il)propanoic necesar a fost efectuată folosind metoda descrisă în etapele 5 și 6 din *Preparatul P10.* LCMS *m/z* 218,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,91 (br d, J_{HF} = 23,1 Hz, 3H).

104. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 9:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 75 ml/minut; Contrapresiune: 120 bari]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 148, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 149.

105. 3-Brombenzohidrazidă a fost acilată cu clorură de acetil în prezență de trietilamină și apoi a fost ciclizată prin reacție cu clorură de *p*-toluensulfonil şi trietilamină pentru a se obține 2-brom-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina necesară.

106. Iodurarea 5-metil-1*H*-1,2,4-triazolului cu *N*-iodosuccinimidă în *N,N*dimetilformamidă la temperatură înaltă a dat 3-iod-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol; acest material a fost transformat în 1-(difluormetil)-3-iod-5-metil-1*H*-1,2,4-triazolul necesar folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **C31** din **C30** din *Preparatul P13.*

107. Reacția 3,5-dibrom-1*H*-1,2,4-triazolului cu acid ciclopropilboronic în prezență de acetat de cupru (II), 2,2'-bipiridină și carbonat de sodiu în 1,2-dicloretan la 70 °C a furnizat 3,5-dibrom-1-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol. Schimbul litiu-halogen a fost apoi efectuat folosind *n*-butil-litiu (1,1 echivalenți) la -78 °C, iar anionul rezultat a reacționat cu *N,N*-dimetilformamidă pentru a produce 3-brom-1-ciclopropil-1*H*-1,2,4triazol-5-carbaldehidă. Aceasta a reacționat cu [bis(2-metoxietil)amino]trifluorură de sulf în diclormetan pentru a se obține 3-brom-1-ciclopropil-5-(difluormetil)-1*H*-1,2,4triazolul necesar.

108. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând cromatografie de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 × 250 mm, 5 µm; Fază mobilă: 86:14 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 50 ml/minut]. Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 190, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 191. La cromatografie analitică de fluid supercritic [Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 × 150 mm, 3 µm; Fază mobilă: 4:1 dioxid de carbon / (metanol care conține 0,1% dietilamină); Debit: 2,0 ml/minut], Exemplul 190 a prezentat un timp de retenție de 2,70 minute. Exemplul 191 a avut un timp de retenție de 3,33 minute în aceleași condiții.

109. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OD, 25 × 250 mm, 10 µm; Fază mobilă: 4:1 hexan/etanol; Debit: 25 mL/minut). Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 192, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 193. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4,6 × 150 mm, 5 µm; Fază mobilă: 85:15 hexan/ etanol; Debit: 1,0 ml/minut), Exemplul 192 a prezentat un timp de retenție de 6,20 minute. Exemplul 193 a avut un timp de retenție de 7,06 minute în aceleași condiții.

110. O purificare finală a fost efectuată utilizând cromatografie C18 în fază inversă (Fază mobilă A: apă care conține 0,1% acid formic; Fază mobilă B: acetonitril; Gradient: 0% până la 45% B).

111. Folosind metoda descrisă pentru sinteza lui **P13** din **C30** din *Preparatul P13,* 2-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoat de metil a fost transformat în acidul 2-[2(difluormetoxi)piridin-4-il]propanoic necesar. LCMS *m/z* 218,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,14 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J_{HF} = 73,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 3,80 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

112. Produsul a fost separat în diastereomerii săi componenți utilizând HPLC (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 50 × 250 mm, 10 µm; Fază mobilă: 4:1 etanol/acetonitril; Debit: 30 mL/minut).

Primul diastereomer care a eluat a fost denumit Exemplul 194, și diastereomerul care a eluat al doilea, Exemplul 195. La HPLC analitică (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 150 mm, 5 μm; Fază mobilă: 4:1 etanol/acetonitril; Debit: 0,5 ml/minut), Exemplul 194 a prezentat un timp de retenție de 6,48 minute. Exemplul 195 a avut un timp de retenție de 8,08 minute în aceleași condiții.

Exemplul AA. Test de afinitate de legare in vitro folosind hMC4R

Afinitatea de legare a compușilor de testat la receptorul hormonului de stimulare a α-melanocitelor (hMC4R) a fost evaluată utilizând un test de legare competitivă la radioligand. Pentru legarea competitivă au fost utilizate celule recombinate de ovare de hamster chinezesc (CHO) care exprimă stabil hMC4R (PerkinElmer # ES-191-C). Membrane hMC4R au fost crescute în Mediu Esențial Modificat de Dulbecco și Mediu F-12 Ham (DMEM/F12), 10% ser fetal bovin inactivat termic (FBS), 0,4 mg/mL Geneticină și 2 mM L-glutamină. Membranele celulare au fost îngroșate și congelate până când a fost efectuată analiza.

Compușii au fost solubilizați în 100% dimetil sulfoxid (DMSO) la o concentrație de 30 mM. A fost creată o serie de diluții intermediare în 10 puncte folosind diluții de jumătate de log în DMSO 100% cu o concentrație maximă de 0,03 mM. Compușii diluați în serie au fost observați la 1 μL/godeu, în plăci Costar 3363 cu 96 de godeuri. Intervalul final al compusului din test a fost de la 300 nM până la 0,01 nM cu o concentrație finală de DMSO de 1%. Godeurile de control, care conțin 1 μL de 2 mM (2 μM final) de hormon de stimulare a alfa-melanocitelor (α-MSH-Tocris # 2584) au fost adăugate la godeurile cu legare nespecifică, și 1 μL de DMSO 100% a fost adăugat la godeurile de control cu legare totală. Aceasta a fost urmată de adăugarea a 80 μL de tampon de analiză [25 mM HEPES, 5 mM $MgCl_2$, 2,5 mM $CaCI_2$, 150 mM NaCI, tabletă completă cu inhibitor de protează fără EDTA (Thermo Scientific #11873580001) și 0,25% BSA]. 10 μL de [^{125}I]-(Nle4, D-Phe7)-α-MSH (PerkinElmer #NEX3520) au fost adăugați în toate godeurile la concentrația finală de 10 ori mai mare decât 0,5 nM. Concentrația de radioligand utilizată a fost sub constanta de disociere de echilibru (K_d) de 2,59 nM. Concentrația exactă de radioligand utilizată pentru fiecare experiment a fost determinată prin numărarea și ajustarea scintilației de lichid, dacă este necesar.

Membranele celulare hMC4R congelate au fost dezghețate și omogenizate

Dounce. Omogenații au fost resuspendați în tampon de analiză la o concentrație de 2 μg în fiecare godeu. Reacția de legare competitivă a fost inițiată prin adăugare a 10 μL de soluție de membrană MC4R pe plăcile gata de testare care conțineau compusul de testare și [^{125}I]-(Nle4, D-Phe7)-α-MSH. Plăcile au fost incubate timp de 2 ore la temperatura camerei. Probele de analiză au fost apoi filtrate rapid prin plăci de filtrare acoperite cu Unifilter-96 GFIB PEI folosind un recoltator cu plăci de filtrare (PerkinElmer), și au fost clătite cu tampon de spălare răcit cu gheață [25 mM acid (4(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfonic (HEPES), 1 mM $MgCI_2$, 2,5 mM $CaCI_2$ și 500 mM NaCI]. Plăcile de filtrare au fost uscate peste noapte la temperatura camerei. Plăcile au fost apoi sigilate la fund înainte de adăugarea a 50 μL/godeu de fluid de scintilație Ultima Gold XR (PerkinElmer 6013111). Plăcile au fost apoi sigilate deasupra, au fost incubate timp de 60 de minute la temperatura camerei și apoi cantitatea de radioactivitate prezentă a fost determinată prin numărarea scintilație de lichid pe un Microbeta Trilux (PerkinElmer # 2450-0060).

Datele brute (exprimate ca numărări pe minut) au fost analizate utilizând ActivityBase (IDBS Data Management Software). Efectul procentual la fiecare concentrație de compus a fost calculat cu ActivityBase pe baza valorilor pentru godeurile neinhibate (controale de legare totală) și godeurile complet inhibate (controale de legare nespecifică) de pe fiecare placă de analiză. O concentrație necesară pentru o inhibare de 50% (IC_{50}) a fost determinată din aceste date folosind un model logistic cu 4 parametri. Constanta de disociere de echilibru pentru inhibitorul interacțiunii ligand și valorile receptorului (K_i) au fost apoi calculate din valori IC_{50} folosind ecuația Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50} / (1+ ([L]/ K_d))$, în care [L] este concentrația de radioligand utilizat în experiment, și K_d este afinitatea radioligandului (determinată în experimente de saturație separate).

Exemplul BB. Testul de potență funcțională *in vitro* a antagonistului de MC4R

Potența funcțională *in vitro* a antagonistului pentru compușii de testare a fost determinată prin monitorizarea nivelurilor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) în celule de ovare de hamster chinezesc (CHO-) care exprimă stabil receptorul 4 de melanocortină (MC4R) uman. După activarea agonistului, MC4R uman se asociază cu complexul de proteină G, determinând ca subunitatea Gα să schimbe GDP legat cu GTP, urmat de disocierea complexului Gα-GTP. Subunitatea Gα activată se poate cupla la efectorii din aval pentru a regla nivelurile de mesageri secundari sau cAMP în interiorul celulei. Prin urmare, determinarea nivelurilor intracelulare de cAMP permite caracterizarea farmacologică. Nivelurile intracelulare de cAMP sunt cuantificate utilizând un test omogen utilizând tehnologie de fluorescență omogenă descompusă în timp (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) (HTRF) de la CisBio. Metoda este un imunotest competitiv între cAMP nativ produs de celule și cAMP marcat cu colorantul acceptor, d2. Cele două entități concurează apoi pentru legarea la un anticorp monoclonal anti-cAMP marcat cu criptat. Semnalul specific este invers proporțional cu concentrația de cAMP din celule.

Compușii de testare au fost solubilizați la 30 mM în 100% dimetil sulfoxid (DMSO) și au fost depozitați. O serie de diluții în 11 puncte folosind 1 din 3 diluții în serie de 162 de ori a fost creată în 100% DMSO cu o concentrație maximă de 800 µM. Compusul diluat în serie a fost plasat într-o placă cu 384 de godeuri (Greiner, Cat No. 781280) la 40 nL/godeu cu puncte duplicate la fiecare concentrație, și apoi a fost diluat 1 la 1000 cu 40 µl de tampon de testare care conține HBSS, 20 mM HEPES (Invitrogen), 0,1% BSA și 250 µM IBMX (Sigma Aldrich) pentru a crea o placă intermediară la 2x concentrația finală de analiză (FAC). Intervalul final de concentrație a compusului din test a fost de la 400 nM până la 4 pM, cu o concentrație finală de DMSO de 0,1%.

Celulele CHO generate la firmă, care exprimă stabil receptorul MC4R uman cuplat cu Gs au fost placate pe plăci de analiză cu 384 de godeuri (Corning, Cat No. 3570) în 50 µL/godeu de Ham's F-12 care conține 10% FBS inactivat la căldură, 1x penicilină/streptomicină, 1 mM Glutamax (Invitrogen) la o densitate de 2,500 celule în fiecare godeu, și au fost incubate la 37 °C (95% O_2: 5% CO_2) peste noapte, cu capace micro-dime (Labcyte, Cat Nr. LLS-0310). În ziua analizei, mediul a fost îndepărtat de pe placa de analiză prin lovire ușoară și de pe o placă de blotare pe un prosop de hârtie, și a fost înlocuit cu 5 µL de compus antagonist 2x în tampon de testare (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1% BSA, 250 µM IBMX) și 0,1% DMSO. Celulele au fost incubate cu compus timp de 30 de minute la 37 °C (95% O_2: 5% CO_2) înainte de adăugarea a 5 µL de EC_{80} cu stimulare de către agonist (200 nM hormon de stimulare a α-melanocitelor, αMSH, Bachem) și încă 30 de minute de incubare la 37 °C (95% O_2: 5% CO_2). Nivelurile intracelulare de cAMP au fost cuantificate conform protocolului Cisbio (5 µL de D2 și apoi 5 µL de Criptat, au fost incubați timp de 1-2 ore la temperatura camerei). Probele au fost măsurate pe un cititor de plăci Envision (PerkinElmer Life and Analytical Sciences; excitație, 320 nm; emisie, 665 nm/620 nm).

Datele au fost analizate folosind raportul dintre intensitatea fluorescenței la 620 și 665 nm pentru fiecare godeu, extrapolat din curba standard cAMP pentru a exprima datele ca nM cAMP pentru fiecare godeu. Datele exprimate ca cAMP nM au fost apoi normalizate pentru a controla godeurile folosind baza de activitate (IDBS). Efectul zero procente (ZPE) a fost definit ca nM de cAMP generat din EC_{80} cu stimulare de către agonist (200 nM αMSH). În absența unui compus de control antagonist, efectul sută la sută (HPE) a fost definit ca nM de cAMP generat numai din tampon/vehicul de analiză. Valorile concentrației și % efectului pentru fiecare compus au fost reprezentate grafic de baza de activitate utilizând o ecuație de răspuns la doza logistică cu patru parametri, și a fost determinată concentrația necesară pentru inhibarea de 50% (IC_{50}). Valorile constantei de disociere de echilibru (K_b) au fost apoi calculate conform ecuației Leff-Dougall: $K_b = [IC_{50}] / ((2+ ([A]/[EC_{50}])^n)^{1/n} -1)$, în care A este concentrația agonistului provocat utilizat în experiment (200 nM) și n = panta.

Tabelul 2 enumeră activități biologice (valori K_i, vezi Exemplul AA; și valori K_b, vezi Exemplul BB) și denumiri de compuși pentru Exemplele 1 - 201.

Tabelul 2. Activitatea biologică și denumirea compusului pentru exemplele 1 - 201.

Exemplu Numărul	K_i (nM) medie geometrică	Numărul utilizat (K_i)	K_b (nM) Media geometrică antagonistă	Numărul utilizat (K_b)	Denumire compus
1	0,21	3	0,049	6	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
2	4,5	2	1,2	4	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
3	0,54	3	0,25	5	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
4	30	3	13	2	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1 [(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
5	>200	1	ND[a]	ND	2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-

					7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naphthynidine-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
6	0,44	3	8,5	3	2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
7	0,62	3	8,1	4	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1
8	76	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-2
9	380	2	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-1
10	440	2	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-2
11	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-3
12	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)2-(4-fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-4
13	0,60	8	0,16	4	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
14	0,46	12	0,72	11	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
15	0,25	3	0,051	6	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-
					[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
16	0,36	3	0,88	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
17	69	2	>64	4	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
18	0,18	1	0,55	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pirimidin-2il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă

19	>220	1	ND	ND	2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]etan-1-onă, ENT-1
20	0,60	3	ND	ND	2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1Hspiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]etan-1-onă, ENT-2
21	2,2	2	20	3	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
22	2	2	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-brompirimidin-2-il)7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-
					2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
23	21	1	24	2	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-1
24	77	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-2
25	220	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-3
26	210	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-4
27	2	3	4,6	3	(2R)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2S)-7-metil-6-[2-metil-1-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-4-il]-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
28	160	2	>97	1	(2*S*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
29	11	1	12	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*R*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
30	>250	1	>54	1	(2*S*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-
					[(2*R*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
31	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1[(2*R*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
32	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1[(2*R*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2

33	2,6	3	3,2	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare formiat
34	0,90	3	4,2	4	2-(2,4-diclorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1
35	82	1	>95	1	2-(2,4-diclorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2
36	0,52	3	0,19	3	2-[5-(difluormetil)-2-metoxipiridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
37	180	1	ND	ND	2-[5-(difluormetil)-2-metoxipiridin-4-il]-
					1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
38	>200	1	ND	ND	2-[5-clor-2-(trifluormetil)piridin-4-il]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
39	4,9	3	23	3	2-[5-clor-2-(trifluormetil)piridin-4-il]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
40	150	1	ND	ND	2-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
41	0,53	3	0,12	3	2-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
42	1,9	2	9,4	2	2-(3-fluor-4-metoxifenil)-1-[(2*S*)-7metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1
43	43	1	ND	ND	2-(3-fluor-4-metoxifenil)-1-[(2*S*)-7metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2
44	54	1	ND	ND	2-[6-(difluormetoxi)-2-metilpirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
45	0,95	2	0,76	2	2-[6-(difluormetoxi)-2-metilpirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare formiat, DIAST-2

46	3,5	2	7,2	2	2-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
47	20	1	ND	ND	2-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
48	0,36	3	1,8	4	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetoxi)fenil]propan-1-onă, DIAST-1
49	64	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetoxi)fenil]propan-1-onă, DIAST-2
50	0,81	3	2,9	4	2-(3,4-difluorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1
51	120	1	>110	1	2-(3,4-difluorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2
52	0,68	3	2,6	4	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-(2,4,5trifluorfenil)propan-1-onă, DIAST-1
53	54	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-(2,4,5trifluorfenil)propan-1-onă, DIAST-2
54	0,93	3	4,1	4	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-(3,4,5trifluorfenil)etan-1-onă
55	58	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-(3,4,5trifluorfenil)propan-1-onă, DIAST-1
56	0,51	3	0,80	4	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-(3,4,5trifluorfenil)propan-1-onă, DIAST-2
57	2,5	3	12	4	2-(3-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
58	190	2	>62	1	2-(3-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1 il]propan-1-onă, DIAST-2

59	99	1	ND	ND	2-[5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-
					pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-1
60	0,54	3	0,18	3	2-[5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-2
61	40	1	ND	ND	2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-1
62	0,15	2	0,080	2	2-[3-(difluormetoxi)-5-metoxifenil]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-2
63	94	1	ND	ND	2-[5-clor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-1
64	1	3	5,1	3	2-[5-clor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parţial sare formiat, DIAST-2
65	1,7	2	10	2	1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]etan-1-onă, ENT-1
66	250	1	ND	ND	1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]etan-1-onă, parţial sare formiat, ENT-2
67	2,5	2	14	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, parţial sare formiat
68	35	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-6-[3-fluor-5-(trifluormetil)piridin2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă, sare formiat
69	5,1	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-6-[3-fluor-6-(trifluormetil)piridin2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă, sare trifluoracetat

70	40	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-ciclopropilpirazin-2il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă, parțial sare formiat
71	49	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[5-(trifluormetil)pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă, parțial sare formiat
72	3,3	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[6-(trifluormetil)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
73	2,7	2	17	2	1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]etan-1-onă
74	1,3	3	0,60	2	(2*R*)-2-{5-fluor-2-[($^2H_3$)metiloxi]piridin-4-il}-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare formiat
75	180	1	ND	ND	2-[5-fluor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
76	2,2	3	9	3	2-[5-fluor-2-(trifluormetoxi)piridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
77	84	1	ND	ND	2-[2-(difluormetoxi)-5-fluorpiridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parțial sare formiat, DIAST-1
78	0,62	3	1,2	3	2-[2-(difluormetoxi)-5-fluorpiridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare formiat, DIAST-2
79	>250	1	ND	ND	2-[5-fluor-2-(trifluormetil)piridin-4-il]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
80	8	3	28	3	2-[5-fluor-2-(trifluormetil)piridin-4-il]-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parțial sare formiat, DIAST-2
81	6,6	1	ND	ND	2-[2-(dimetilamino)-5-fluorpiridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare bis(formiat), DIAST-1

82	120	1	ND	ND	2-[2-(dimetilamino)-5-fluorpiridin-4-il]1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
83	0,67	3	0,54	3	2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1
84	52	1	ND	ND	2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2
85	>250	1	ND	ND	2-(5-clor-2-metoxipirimidin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
86	2,3	1	ND	ND	2-(5-clor-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
87	48	4	ND	ND	2-(4-fluorfenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)etan-1-onă, ENT-1
88	>2200	1	ND	ND	2-(4-fluorfenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)etan-1-onă, ENT-2
89	1,7	2	>40	2	2-(4-fluorfenil)-1-[7-metil-6-(1-metil1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]etan-1-onă
90	0,044	2	0,40	2	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
91	17	1	ND	ND	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
92	0,45	5	0,16	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă, DIAST-1
93	16	2	4,1	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă, DIAST-2
94	1,2	4	0,12	3	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă, DIAST-1
95	86	3	7,5	1	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*1,2,4-

					triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă, DIAST-2
96	4,1	3	11	3	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(7-metil3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il)propan-1-onă, DIAST-1
97	100	2	ND	ND	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(7-metil3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il)propan-1-onă, DIAST-2
98	2,8	3	19	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-1
99	81	2	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-2
100	1,1	4	5,5	3	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1onă, DIAST-1
101	110	2	ND	ND	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1(7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)propan-1-
					onă, DIAST-2
102	110	2	>92	1	(2*R*)-1-(6-clor-7-metil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă, DIAST-1
103	>250	1	>92	1	(2*R*)-1-(6-clor-7-metil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă, DIAST-2
104	0,48	3	0,060	3	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
105	54	2	16	4	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
106	3,5	2	6,3	2	2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]etan-1-onă
107	57	2	ND	ND	2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
108	1,2	2	7,1	2	2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
109	0,73	2	5,8	2	1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-
					naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-[4-

					(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1
110	29	2	ND	ND	1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-2
111	0,25	3	0,47	5	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5*a*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă
112	0,78	3	2	6	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-1
113	17	1	8	4	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-2
114	0,48	3	0,25	6	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-1
115	31	2	3,5	4	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-
					naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-2
116	7,1	2	1,7	6	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*R*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
117	0,28	3	0,070	4	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5*a*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă
118	0,83	4	0,93	4	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-1,2,3triazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă
119	>17	2	>1,1	5	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-1,2,3triazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă
120	0,40	3	0,080	4	(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1*H*1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
121	0,49	3	4	4	1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-

					spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}-2-(3,4-difluorfenil)etan-1-onă
122	0,49	3	0,11	4	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)-1-
					metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
123	0,22	2	0,50	2	1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il}-2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4il)propan-1-onă, DIAST-1
124	6,7	1	0,81	5	1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il}-2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4il)propan-1-onă, DIAST-2
125	3,4	1	5,1	3	2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1 il]propan-1-onă, DIAST-1
126	140	2	ND	ND	2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
127	0,97	1	1,1	2	2-[2-(difluormetil)-6-metoxipirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-1
128	10	3	3,8	4	2-[2-(difluormetil)-6-metoxipirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-
					onă, DIAST-2
129	0,44	4	1,5	4	2-[2-(difluormetil)-6-metoxipirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
130	5,9	4	9	2	2-[2-(difluormetil)-6-metoxipirimidin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
131	5,8	3	16	5	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
132	3,4	2	35	3	2-(5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5*a*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-1
133	63	1	ND	ND	2-(5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5*a*]piridin-2-

					il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, DIAST-2
134	220	2	>97	1	2-(5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
135	3,8	2	10	3	2-(5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)-1-
					[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
136	1,4	3	0,16	3	2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
137	59	1	19	2	2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
138	0,90	2	0,44	4	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-(difluormetil)-2metil-1*H*-imidazol-4-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
139	13	2	21	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-6-(5-fluorpiridin-2-il)-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
140	6,3	2	19	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(piridin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare trifluoracetat
141	14	2	29	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(piridazin-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
142	1,8	2	3,6	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-
					[(2*S*)-7-metil-6-(pirazin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
143	1,3	3	2,6	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[4-(trifluormetil)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il}propan-1-onă, sare trifluoracetat
144	2	3	8,5	3	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-clorpirimidin-2-il)-7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă, sare trifluoracetat
145	8,7	3	54	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[5-(trifluormetil)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il}propan-1-onă, sare trifluoracetat
146	1,2	3	1,2	3	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-

					[(2*S*)-6-(5-fluorpirimidin-2-il)-7-metil3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare trifluoracetat
147	0,62	2	0,57	2	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(7,7-difluor-6,7-dihidro5*H*-pirolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
148	12	1	19	3	2-fluor-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-
					pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1
149	1,8	2	7,9	2	2-fluor-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
150	3,9	2	9	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(1,2-tiazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
151	23	2	40	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metilpirimidin-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
152	2,5	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[6-(5-metil-1,3,4oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
153	3,3	2	15	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
154	0,72	2	9,5	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirazolo[1,5*a*]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă
155	27	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-
					onă
156	5,9	2	20	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(6-metilpirazin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
157	15	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4-*terț*-butil-1,3-tiazol2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
158	3,2	2	23	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-

					[(2*S*)-7-metil-6-(5-metilpirazin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
159	18	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
160	200	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(3,5-dimetil-1,2benzoxazol-6-il)-7-metil-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4il)propan-1-onă
161	47	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[3-(5-metil-1,3,4oxadiazol-2-il)fenil]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă
162	8,2	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[3-(propan-2-il)-1,2,4tiadiazol-5-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-
					naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă
163	2,8	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4,5-dimetil-1,3-tiazol2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
164	18	2	>57	1	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(3-metilpirazin-2-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
165	81	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-1,3benzotiazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă
166	8,2	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(4-metilpiridin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
167	5,4	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
168	86	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[5-(piperidin-1-il)1,3,4-tiadiazol-2-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă
169	7,6	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1[(2*S*)-7-metil-6-(piridin-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-
					pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
170	43	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[2-(trifluormetil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă

171	3,6	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(2-ciclopropil-1,3tiazol-4-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
172	>250	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-{5-[(2*S*)-1metilpirolidin-2-il]piridin-3-il}-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
173	85	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[3-(1,3-oxazol-5il)fenil]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă
174	26	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(difluormetil)piridin3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
175	45	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[4-(5-metil-1,2,4oxadiazol-3-il)fenil]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă
176	26	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-
					[(2*S*)-7-metil-6-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă
177	59	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(6-ciclopropilpirazin-2il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
178	4,7	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[6-(trifluormetil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă
179	21	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(difluormetil)piridin2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
180	21	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[5-(trifluormetoxi)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
181	2,4	2	14	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(difluormetil)piridin2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
182	12	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[4-(trifluormetil)-1,3tiazol-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă
183	4	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-
					{(2*S*)-7-metil-6-[6-metil-2-(propan-2il)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-

					1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă
184	6,3	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4,6-dimetilpirimidin-2il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
185	5,5	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[4-(dimetilamino)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
186	19	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-ciclopropilpiridin-2il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
187	5,5	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[1-metil-5-(morpholin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă
188	0,41	2	0,086	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-(difluormetil)-5metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
189	1,3	2	4,3	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-ciclopropil-5(difluormetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-7metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-
					2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
190	2,3	3	5,9	4	2-(2,4-difluorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-1
191	230	1	>94	1	2-(2,4-difluorfenil)-1-[(2*S*)-7-metil-6(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]propan-1-onă, DIAST-2
192	0,27	2	ND	ND	2-[2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, parțial sare formiat, DIAST-1
193	28	1	ND	ND	2-[2-(difluormetoxi)-6-metoxipiridin-4il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
194	92	1	ND	ND	2-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1 il]propan-1-onă, DIAST-1
195	1,2	3	3,5	3	2-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-

					1'-il]propan-1-onă, DIAST-2
196	8,1	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[2-(morpholin-4il)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il}propan-1-onă
197	18	2	33	2	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-6-(6-metoxipirazin-2-il)-7-metil3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, sare formiat
198	2,5	2	8,3	2	(2*R*)-1-{(2S)-6-[6-(difluormetoxi)piridin-2-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
199	15	2	>54	1	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(6-ciclopropilpiridazin3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]-2-(5-fluor2-metoxipiridin-4-il)propan-1-onă, parţial sare formiat
200	0,82	2	0,59	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[4-(difluormetil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il}-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)propan-1-onă
201	110	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1{(2*S*)-7-metil-6-[5-(trifluormetil)-1,3tiazol-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1onă
a. ND: Nu este determinat					

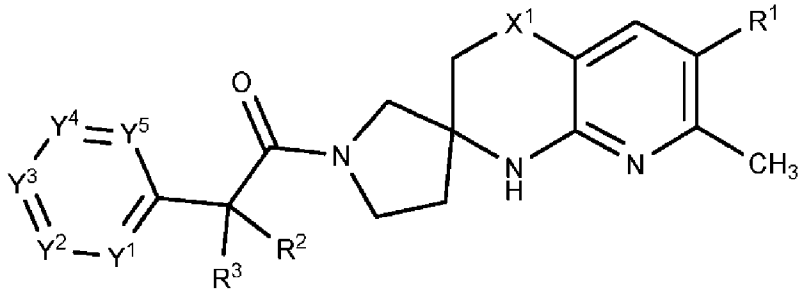
Se intenţionează ca specificaţia şi exemplele să fie considerate doar exemplificatoare, cu o sferă reală de întindere a invenţiei fiind indicată prin următoarele revendicări.

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ALAN C. FOSTER ET AL: "Melanocortin-4 receptor antagonists as potential therapeutics in the treatment of cachexia", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 7, no. 11, 2007, pages 1131 - 1136, XP002474509, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802607780906663
- EP-A1- 2 003 131
- WO-A2-2007/041052

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula I:



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este H, halogen, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{3-6} cicloalchil, heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri, fenil, sau R^{1a}, în care fiecare dintre acei C_{3-6} cicloalchil și heterocicloalchil cu 4 până la 7 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 C_14 alchil selectați în mod independent, și în care fenilul este opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^B selectați în mod independent, în care fiecare R^B este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau R^{B1}; sau doi R^B adiacenți, împreună cu cei doi atomi care formează inelul fenilului la care sunt atașați, formează un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH , -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi;

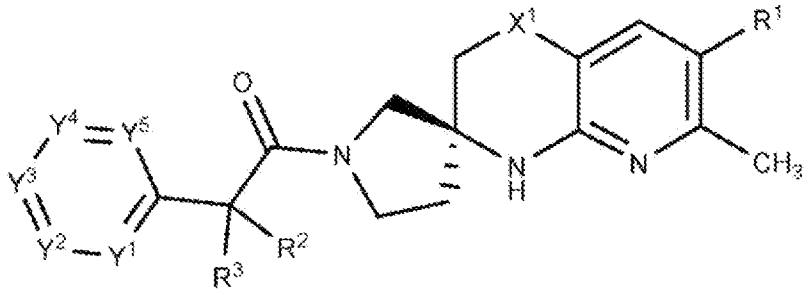
R^{1a} este heteroaril cu 5 sau 6 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil, -N(C_{1-4} alchil)$_2$, R^{A1}, sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre acei C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și ($C_3$4 cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi; sau doi R^A adiacenți împreună cu cei doi atomi care formează inelul heteroarilului cu 5 sau 6 membri la care sunt atașați, formează un inel benzenic condensat sau un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri sau un heterocicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri sau un cicloalchil condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil,C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi;

R^{A1} este heteroaril cu 5 sau 6 membri sau heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_14 alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi;

R^{B1} este heteroaril cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi;

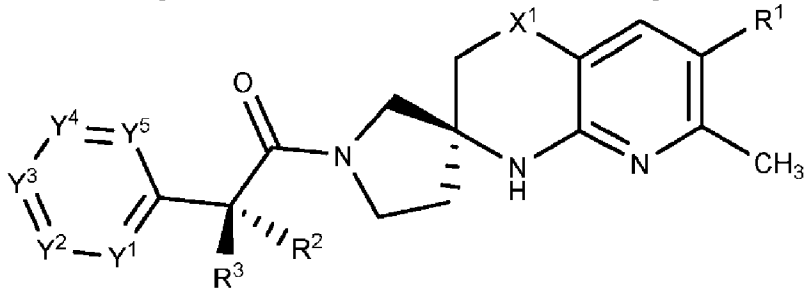
X^1 este $C(R^X)_2$, în care fiecare R^X este, în mod independent, H sau C_{1-4} alchil; fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H, halogen, C_{1-4} alchil, C_{1-4} hidroxialchil, C_{1-4} haloalchil, (C_{1-4} alcoxi)-C_{1-4} alchil-, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil, în care fiecare dintre acei C_{3-4} cicloalchil și (C_{3-4} cicloalchil)-C_14 alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi; sau R^2 și R^3 împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați formează C_36 cicloalchil opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi și C_{1-4} haloalcoxi; fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4 sau N, cu condiția ca nu mai mult decât 3 dintre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 și Y^5 sunt N; și fiecare R^4 este, în mod independent, H, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, -N(C_{1-2} alchil)$_2$, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil-, în care fiecare dintre acei C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și ($C_3$4 cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

2. Compusul sau sare acceptabilă farmaceutic din revendicarea 1, în care compusul este un compus cu Formula Ia:



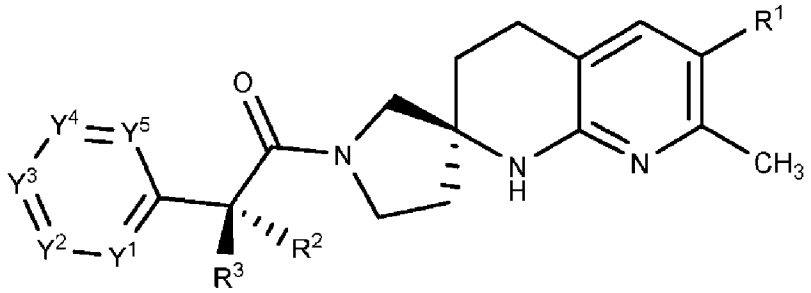
Ia

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau în care compusul este un compus cu Formula II:



II

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau în care compusul este un compus cu Formula III:



III

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Compusul sau sare acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 2, în care:

R^1 este R^{1a}; și

R^{1a} este heteroaril cu 6 membri opțional substituit cu 1, 2, 3 sau 4 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalchil sau (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil, în care fiecare dintre acei C_{1-4} alchil, C_{3-4} cicloalchil și (C_{3-4} cicloalchil)-C_{1-4} alchil- este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi; sau doi R^A adiacenți, împreună cu cei doi atomi ai inelului heteroarilului cu 6 membri la care sunt atașați, formează un inel benzenic condensat sau un heteroaril condensat cu 5 sau 6 membri, fiecare dintre aceștia fiind opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți, fiecare fiind selectat, în mod independent, dintre halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, și C_{1-4} haloalcoxi.

4. Compusul sau sare acceptabilă farmaceutic din revendicarea 3, în care R^{1a} este pirimidinil opțional substituit cu 1, 2 sau 3 R^A selectați în mod independent, în care fiecare R^A este halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi sau C_{3-4} cicloalchil.

5. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 4, în care R^{1a} este pirimidin-2-il.

6. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 5, în care fiecare dintre R^2 și R^3 este, în mod independent, H, F sau C_{1-4} alchil.

7. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 6, în care R^2 este metil și R^3 este **H**.

8. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 7, în care Y^3 este N, și fiecare dintre Y^1, Y^2, Y^4 și Y^5 este, în mod independent, CR^4; sau în care fiecare R^4 este, în mod independent, H, halogen sau C_{1-2} alcoxi.

9. Compusul din revendicarea 1 selectat dintre:

(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1;

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1;

2-[6-(difluormetoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-2;

1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'il]-2-[4-(trifluormetil)fenil]propan-1-onă, DIAST-1;

1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il)-2-(4fluorfenil)etan-1-onă, DIAST-1; (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-clor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă;

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1-onă, DIAST-1; și

(2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-$^2H_2$)pirimidin-2-il]-3,4dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il}propan-1-onă, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Un compus din revendicarea 1 care este (2*R*)-2-(5-fluor-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirolidin]-1'-il]propan-1onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

11. Un compus conform revendicării 1 care este o formă cristalină a (2*R*)-2-(5-fluor-2metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-spiro[1,8-naftiridin-2,3'pirolidin]-1'-il]propan-1-onei.

12. O compoziţie farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de un compus sau de sare acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 11 şi un purtător acceptabil farmaceutic.

13. Un compus sau sare acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 11 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei afecţiuni, boli sau tulburări legate de MC4R la un om, în care metoda cuprinde administrarea omului care are nevoie de aceasta a unui compus sau a unei sări acceptabile farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 11.

14. Un compus sau sare acceptabilă farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 11 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei afecţiuni, boli sau tulburări la om, în care metoda cuprinde administrarea omului, care are nevoie de acesta, a unui compus sau a unei sări acceptabile farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 11, în care afecţiunea, boala sau tulburarea este selectată dintre caşexie [incluzând, de exemplu, caşexie asociată cu o boală cronică, cum ar fi caşexie asociată cu cancer, caşexie asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă, de exemplu, caşexie asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), caşexie asociată cu boală renală cronică (CKD); caşexie asociată cu tratamentul unei boli cronice, cum ar fi, caşexie asociată cu tratamentul cancerului sau caşexie asociată cu tratamentul insuficienţei cardiace (de ex., CHF)]; anorexie sau anorexie nervoasă (de ex., anorexie geriatrică, anorexie asociată cu chimioterapie şi/sau radioterapie); greaţă; vomă; pierdere în greutate (de ex., pierdere involuntară în greutate); creştere întârziată; sarcopenie; pierdere musculară; slăbiciune musculară; fragilitate; osteoporoză; tulburări osoase (de ex., pierdere osoasă); durere; durere neuropatică; anxietate (de ex., tulburare de stres posttraumatic sau

PTSD); depresie; hipertensiune arterială; malnutriție; obezitate (de ex., sarcopenie rezultată din obezitate cronică); disfuncție sexuală; și boală inflamatorie (de ex., o boală inflamatorie asociată cu anorexie sau cu cașexie sau cu sarcopenie sau cu pierdere musculară).

15. Un compus sau sare acceptabilă farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 11 pentru utilizare într-o metodă de antagonizare a unui receptor 4 de melanocortină (MC4R), care cuprinde punerea în contact a MC4R cu un compus sau sare acceptabilă farmaceutic din oricare dintre revendicările de la 1 până la 11.

FIG. 1

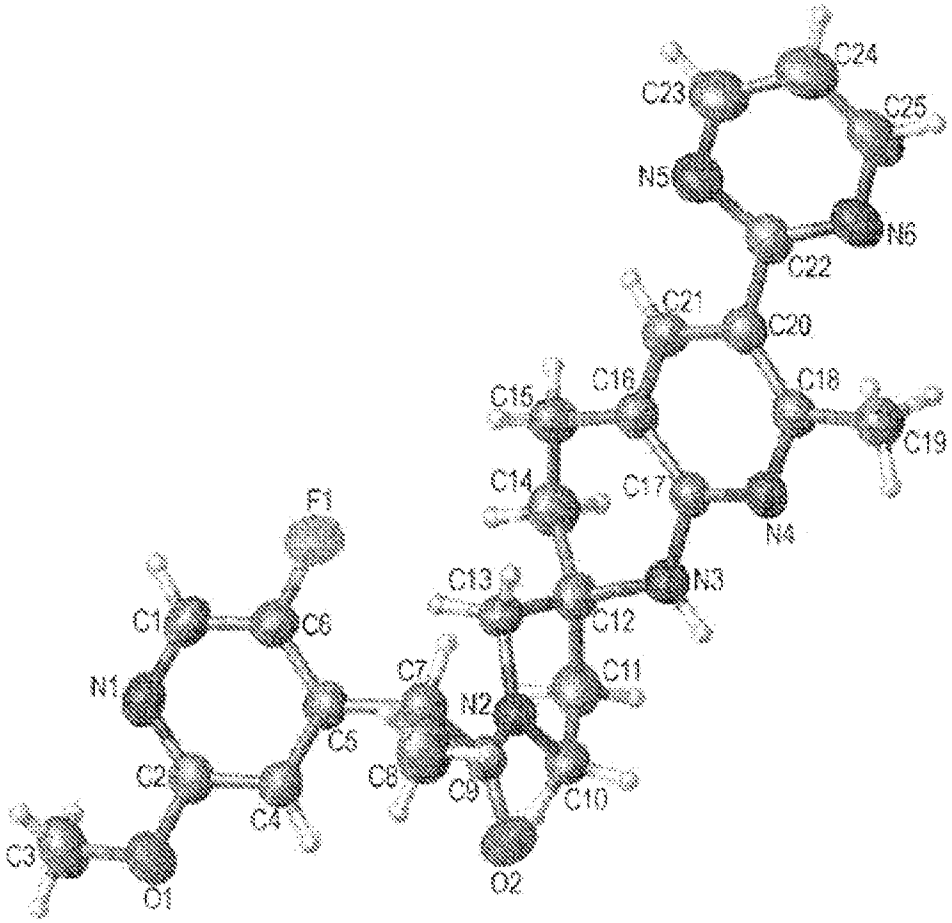

C24
C23
C25
N5
N6
C22
C21
C20
C15
C16
C18
C19
C14
C17
N4
F1
C13
N3
C1
C6
C12
C7
C11
N1
N2
C5
C8
C9
C10
C2
C4
C3
O1
O2

FIG. 2

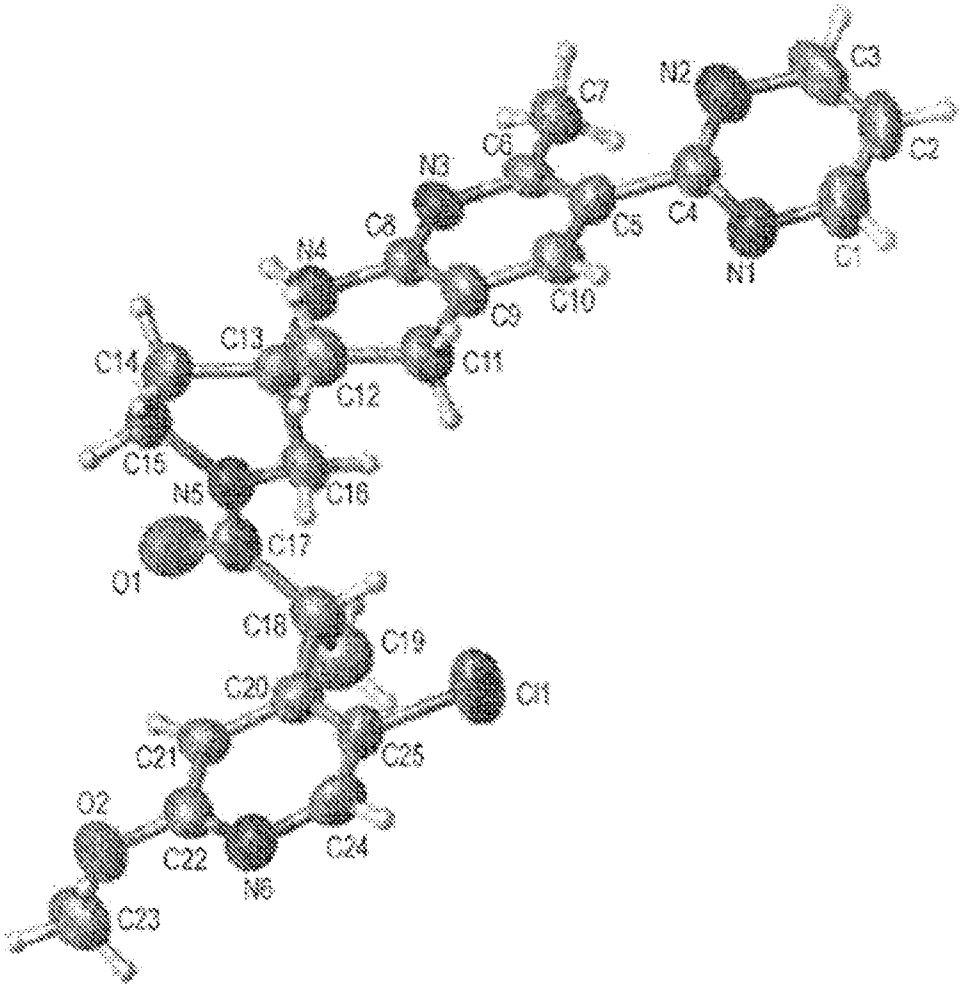

C7
N2
C3
C6
C2
N3
C4
C5
C8
N4
N1
C1
C10
C9
C13
C14
C11
C12
C15
N5
C16
C17
O1
C18
C19
C20
Cl1
C21
C25
O2
C22
C24
N6
C23

FIG. 3

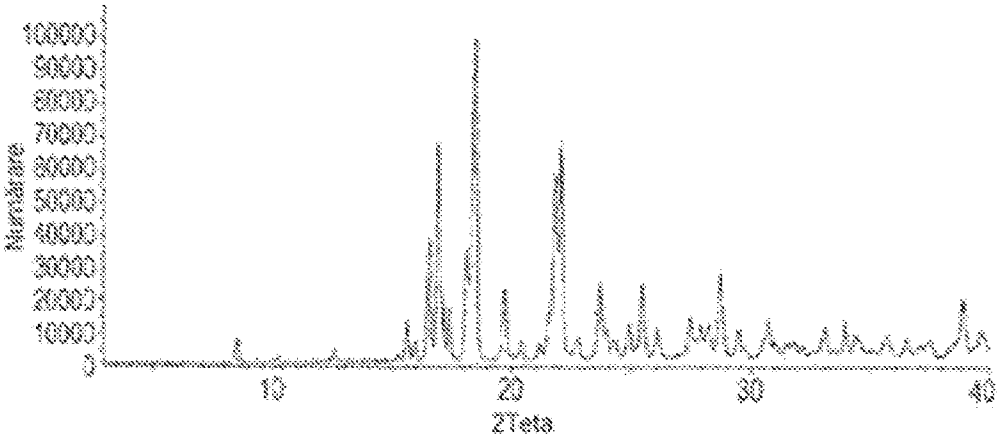

100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Numbers
10
20
30
40
2Teta

FIG. 4

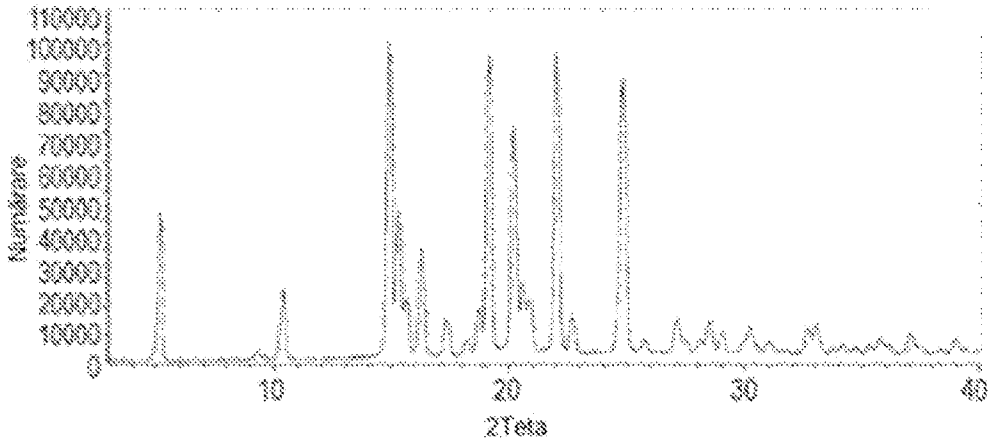

110000
100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Numbers
10
20
30
40
2Teta

FIG. 5

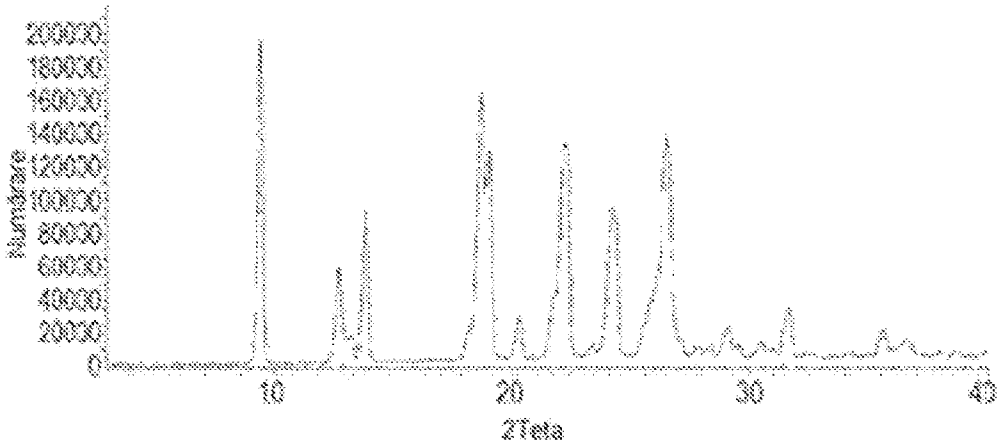
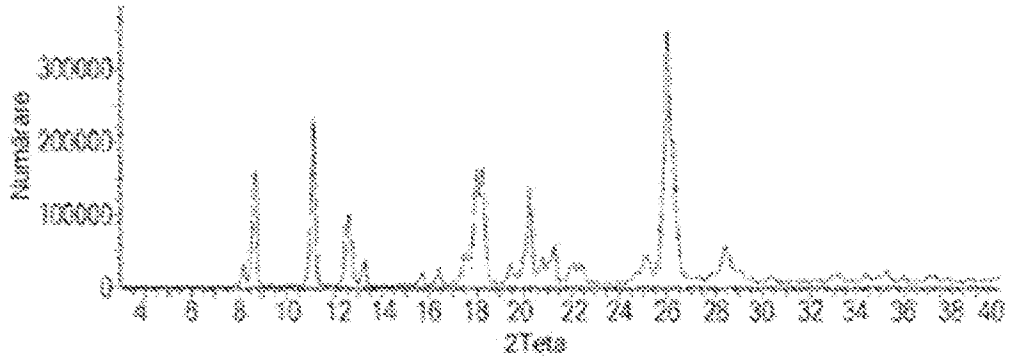

200000
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
Intensity
10
20
30
40
2Theta

FIG. 6


30000
20000
10000
0
Intensity
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
2Theta