

Traduzione del testo del brevetto europeo n° 2323972

Titolare: **Tetraphase Pharmaceuticals, Inc.**

Titolo: **Composti tetraciclinici C7-fluoro sostituiti**

\* \* \* \* \*

5

## DESCRIZIONE

### SFONDO DELL'INVENZIONE

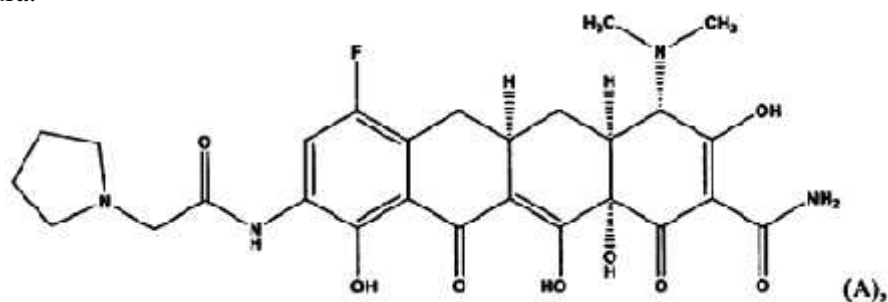
[0001] Le tetracicline sono agenti antimicrobici ad ampio spettro che vengono ampiamente utilizzati in medicina umana e veterinaria. La produzione totale di tetracicline mediante la fermentazione o la semisintesi viene misurata in migliaia di tonnellate metriche per anno.

10 [0002] L'uso molto diffuso delle tetracicline per scopi terapeutici ha condotto alla comparsa di resistenza nei confronti di questi antibiotici, perfino tra specie batteriche altamente sensibili. Quindi, vi è la necessità di nuovi analoghi delle tetracicline con attività ed efficacie antibatteriche migliorate nei confronti di altre malattie o di altri disturbi sensibili alle tetracicline.

15 [0003] EP 0582789 descrive ammido-6-demetil-6-deossi-tetracicline 7-(sostituite)-8-(sostituite)-9-(glicil-sostituite) per uso come agenti antibiotici.

### RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

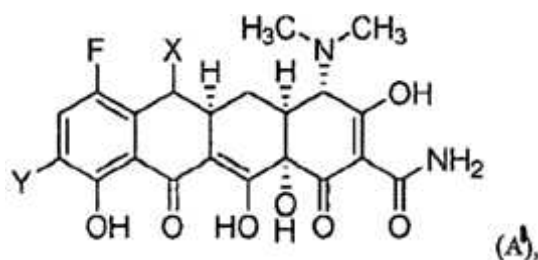
[0004] La presente invenzione riguarda un composto rappresentato dalla seguente formula di struttura:



20

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0005] Viene inoltre qui descritto un composto rappresentato dalla formula di struttura (A'):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile, carbociclile, arile ed eteroarile;

Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile, carbociclile,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,

- 5  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alchile,  $N(R^F)-C(O)$ -eterociclile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eteroarile,  $-N(R^F)-C(O)$ -carbociclile,  $-N(R^F)-C(O)$ -arile,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-carbociclile, ed  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-arile;

- 10 almeno uno di X ed Y non è idrogeno;

ciascun  $R^A$  e ciascun  $R^B$  vengono scelti indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-O-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-carbociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-arile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eterociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eteroarile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -carbociclile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -arile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -eterociclile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -eteroarile,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ alchile, -

- 15  $(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -carbociclile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -arile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eterociclile e  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eteroarile; oppure

$R^A$  ed  $R^B$  presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eterociclile o un eteroarile, in cui l'eterociclo o l'eteroarile comprendono facoltativamente da 1 a 4 ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, S ed O; ciascun  $R^D$  e ciascun  $R^E$  vengono scelti

- 20 indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_6)$ alchile, carbociclile, arile, eterociclile, eteroarile, od un gruppo funzionale della catena laterale di un amminoacido presente in natura, oppure

$R^D$  ed  $R^E$  presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati formano un carbociclile a 3-7 termini, o un eterociclile a 4-7 termini, in cui l'eterociclile formato da  $R^D$  ed  $R^E$

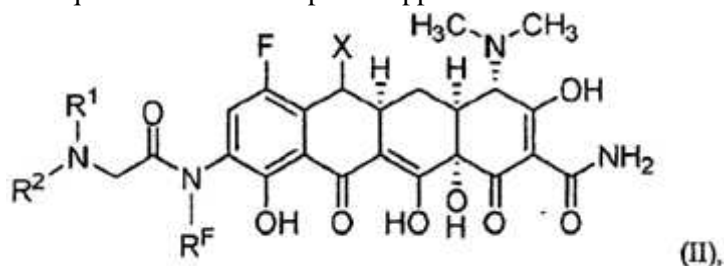
comprende facoltativamente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, S ed O;

$R^F$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile, carbociclice, arile ed eteroarile; ed

$m$  è 1 oppure 2, in cui:

- 5 ciascun carbociclice, arile, eterociclice o eteroarile sono facoltativamente ed indipendentemente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ alchile,  $-C(O)-((C_1-C_4)$ alchile fluoro-sostituito),  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchile,  $-N(R^G)(R^G)$ , e CN;
- 10 ciascun alchile nel gruppo rappresentato da  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^D$  ed  $R^E$  è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile fluoro-sostituito,  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchile, ed  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui
- 15 ciascun  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile, in cui ciascun alchile nel gruppo rappresentato da  $R^G$  è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchile, alo,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, e  $(C_1-C_4)$ alchil- $O-(C_1-C_4)$ alchile.

[0006] Viene inoltre qui descritto un composto rappresentato dalla formula di struttura (II)



- 20 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

$R^1$  ed  $R^2$  vengono scelti ciascuno indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchil- $(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_1-C_7)$ alcossi- $(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalcossi- $(C_1-C_4)$ alchile,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, e -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, oppure

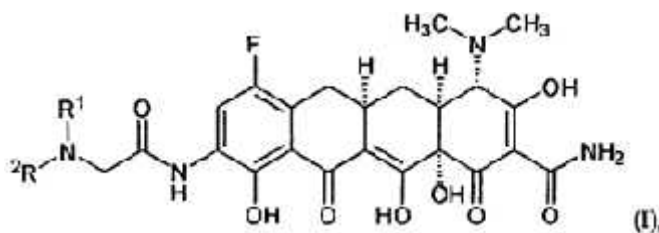
R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eteroarile monociclico o biciclico, o un eterociclo monociclico, biciclico fuso, biciclico a ponte o  
5 biciclico spiranico, in cui l'eteroarile o l'eterociclo contengono facoltativamente uno o due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, O ed S; ed

in cui ciascun gruppo funzionale alchile, cicloalchile, alcossi e cicloalcossi nei gruppi rappresentati da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> e ciascun eterociclo rappresentato da NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> presi insieme sono facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo  
10 composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>); e

ciascun gruppo funzionale arile, arilossi, ariltio, arilsolfinile ed arilsolfonile nei gruppi rappresentati da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> e ciascun eteroarile rappresentato da NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> presi insieme sono facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo  
15 composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -CN, alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, ed

R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> vengono scelti ciascuno indipendentemente nel gruppo composto da -H e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, in cui il (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile rappresentato da R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> è facoltativamente sostituito con  
20 uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. I valori per X ed R<sup>F</sup> sono come descritti sopra per la formula di struttura (A').

[0007] Viene inoltre qui descritto un composto rappresentato dalla formula di struttura (I):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> vengono scelti ciascuno indipendentemente tra idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile,  
5 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed arilsolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, oppure

R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eteroarile monociclico o biciclico, o un eterociclo monociclico, biciclico fuso, biciclico a ponte o biciclico spiranico, in cui l'eteroarile o l'eterociclo contengono facoltativamente un ulteriore  
10 eteroatomo scelto indipendentemente tra N, O ed S; ed il resto delle variabili è come descritto sopra per la formula di struttura (II).

[0008] Viene inoltre qui descritta una composizione farmaceutica comprendente un veicolante o un diluente farmaceuticamente accettabili ed un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La  
15 composizione farmaceutica viene utilizzata in terapia, quale il trattamento di un'infezione in un soggetto.

[0009] Viene inoltre qui descritto un composto per uso in un metodo di trattamento di un'infezione in un soggetto comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o di un  
20 suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0010] Viene inoltre qui descritto un composto per uso in un metodo per prevenire un'infezione in un soggetto comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o di un

suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0011] Viene inoltre qui descritto l'uso di un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di un medicamento per trattare un'infezione in un soggetto.

5 [0012] Viene inoltre qui descritto l'uso di un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di un medicamento per prevenire un'infezione in un soggetto.

[0013] Viene inoltre qui descritto l'uso di un composto rappresentato dalla formula di struttura (A), (A'), (II) o (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile per uso in  
10 terapia, quale il trattamento o la prevenzione di un'infezione in un soggetto.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0014] La presente invenzione riguarda un composto rappresentato dalla formula di struttura (A) o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Viene inoltre qui descritto un composto rappresentato dalla formula di struttura (A'). I valori ed i valori alternativi per le variabili  
15 nella formula di struttura (A') vengono definiti come segue:

X viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile, carbociclice, arile ed eteroarile. In un'alternativa, X è idrogeno. In un'altra alternativa, X è  $-(C_1-C_7)$ alchile. In alternativa, X è  $-(C_1-C_4)$ alchile. In un'altra alternativa, X è carbociclice. In un'altra alternativa, X è arile o eteroarile. In un'altra alternativa, X è fenile.

20 Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile, carbociclice,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alchile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eterociclice,  $-N(R^F)-C(O)$ -eteroarile,  $-N(R^F)-C(O)$ -carbociclice,  $-N(R^F)-C(O)$ -arile,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-carbociclice, ed  
25  $N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-arile, a condizione che almeno uno di X ed Y non sia idrogeno.

In un'alternativa, Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alchile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eterociclile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eteroarile,  $-N(R^F)-C(O)$ -carbociclile,  $-N(R^F)-CO$ -arile,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-carbociclile, ed  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-arile, a condizione che almeno uno di X ed Y non sia idrogeno. In un'ulteriore alternativa, Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^D')(R^E)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alchile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eterociclile,  $-N(R^F)-C(O)$ -eteroarile,  $-N(R^F)-C(O)$ -carbociclile,  $-N(R^F)-C(O)$ -arile,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-carbociclile, ed  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen-arile. In un'altra alternativa, Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)$ -carbociclile,  $-NH-C(O)$ -arile,  $-NH-C(O)$ -eterociclile,  $-NH-C(O)$ -eteroarile,  $-NH-C(O)-N(R^A)(R^A)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^D')(R^E)-N(R^A)(R^B)$  ed  $-NH-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ .

[0015] In alternativa, il  $-(C_1-C_7)$ alchile rappresentato da Y descritto sopra è un  $-(C_1-C_4)$ alchile. In ancora un'altra alternativa, Y viene scelto tra  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(H)-C(O)$ -carbociclile,  $-N(H)-C(O)$ -arile,  $-N(H)-C(O)$ -eterociclo, ed  $-N(H)-C(O)$ -eteroarile. In alternativa, Y è  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ . In un'alternativa,  $R^A$  ed  $R^B$  in  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$  sono  $R^1$  ed  $R^2$ , rispettivamente.

Ciascun  $R^A$  e ciascun  $R^B$  vengono scelti indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-O-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-carbociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-arile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eterociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eteroarile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -carbociclile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen- $O$ -

arile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen-O-eterociclile,  $-(C_1-C_6)$ alchilen-O-eteroarile,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ alchile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -carbociclile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -arile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eterociclile e  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eteroarile; oppure

$R^A$  ed  $R^B$  presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eterociclile o un eteroarile, in cui l'eterociclo o l'eteroarile comprendono facoltativamente da 1 a 4 ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, S ed O. In un'alternativa, ciascun  $R^A$  viene scelto indipendentemente tra idrogeno e metile;  $R^B$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-carbociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-arile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eteroarile,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ alchile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -carbociclile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -arile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eterociclo e  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eteroarile; oppure  $R^A$  ed  $R^B$  presi insieme all'atomo di azoto per formare un eterociclo, in cui l'eterociclo è facoltativamente sostituito con  $=O$  ed  $-N(R^G)(R^G)$ . In un'altra alternativa,  $R^A$  è idrogeno; ed  $R^B$  viene scelto tra  $(C_1-C_4)$ alchile, ed  $-S(O)_2-CH_3$ ; oppure  $R^A$  ed  $R^B$  presi insieme per formare un anello eterociclico a 4-7 termini

**[0016]** Ciascun  $R^D$  e ciascun  $R^E$  vengono scelti indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_6)$ alchile, carbociclile, arile, eterociclile, eteroarile, o un gruppo funzionale della catena laterale di un amminoacido presente in natura, oppure  $R^D$  ed  $R^E$  presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati formano un carbociclile a 3-7 termini, o un eterociclile a 4-7 termini, in cui l'eterociclile formato da  $R^D$  ed  $R^E$  comprende facoltativamente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, S ed O. In una forma di realizzazione,  $R^D$  ed  $R^E$  sono entrambi -H.

**[0017]**  $R^F$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile, carbociclile, arile ed eteroarile. In un'alternativa,  $R^F$  è idrogeno. In un'altra alternativa,  $R^F$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile, arile ed eteroarile. In un'altra alternativa,  $R^F$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile e fenile. In un'altra alternativa,  $R^F$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_4)$ alchile e

fenile.

[0018]  $R^{D'}$  viene scelto tra  $(C_1-C_6)$ alchile, carbociclice, arile, eteroarile, eterociclice, ed un gruppo funzionale della catena laterale di un amminoacido presente in natura, oppure  $R^{D'}$  ed  $R^E$  presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati formano un carbociclice a 3-7  
5 termini, o un eterociclice a 4-7 termini, in cui l'eterociclice formato da  $R^{D'}$  ed  $R^E$  comprende facoltativamente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N, S ed O. In un'alternativa,  $R^{D'}$  ed  $R^E$  presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati formano un  $(C_3-C_7)$ cicloalchile.

[0019]  $m$  è 1 oppure 2. In un'alternativa,  $m$  è 2.

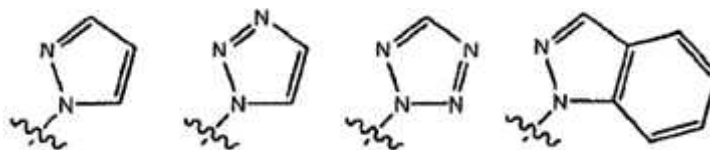
10 [0020] Ciascun carbociclice, arile, eterociclice o eteroarile descritti sopra (per esempio, nei gruppi rappresentati da Y,  $R^A$ ,  $R^F$ ,  $R^D$ ,  $R^{D'}$  ed  $R^E$ ) sono facoltativamente ed indipendentemente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile, -OH, =O,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ alchile,  $-C(O)-((C_1-C_4)$ alchile  
15 fluoro-sostituito),  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchile,  $-N(R^G)(R^G)$ , e CN. In un'alternativa, ciascun carbociclice, eterociclice o eteroarile sono facoltativamente ed indipendentemente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, ed  $-N(R^G)(R^G)$ . In un'altra alternativa, ciascun carbociclice, arile, eteroarile, o eterociclo sono facoltativamente ed indipendentemente sostituiti con uno  
20 o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-CH_3$ , fluoro, ed  $-N(CH_3)_2$ .

[0021] Ciascun alchile descritto sopra (per esempio, nei gruppi rappresentati da Y,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^D$ ,  $R^{D'}$ ,  $R^E$ ,  $R^F$  ed  $R^F$ ) è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile, -OH,  $-O-(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $O-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile fluoro sostituito,  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchile, ed -  
25  $N(R^G)(R^G)$ . In un'alternativa, ciascun gruppo alchile (per esempio, nel gruppo rappresentato

da Y o R<sup>B</sup>) è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -OH, ed -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>).

[0022] Ciascun R<sup>G</sup> è idrogeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, in cui ciascun alchile nel gruppo rappresentato da R<sup>G</sup> è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con uno o più  
5 sostituenti scelti indipendentemente tra -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, alo, -OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchil-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. In un'alternativa, ciascun alchile nel gruppo rappresentato da R<sup>G</sup> è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile.

[0023] Come utilizzati qui, quando R<sup>A</sup> ed R<sup>B</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono  
10 legati formano un eterociclile o un eteroarile, l'eterociclile o l'eteroarile rappresentati da -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> possono includere un sistema ad anello che ha un eteroatomo adiacente all'atomo di azoto a cui R<sup>A</sup> ed R<sup>B</sup> sono legati. Per esempio, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> può essere, ma senza limitazione, i seguenti sistemi ad anello:



[0024] In modo simile, quando R<sup>D</sup> ed R<sup>E</sup> o R<sup>D'</sup> ed R<sup>E</sup> presi insieme all'atomo di  
15 carbonio a cui essi sono legati formano un eterociclile, l'eterociclile può includere un sistema ad anello che ha un eteroatomo adiacente all'atomo di carbonio a cui R<sup>D</sup> ed R<sup>E</sup> o R<sup>D'</sup> ed R<sup>E</sup> sono legati.

[0025] Un'altra alternativa è un composto rappresentato dalla formula di struttura (I) o (II) o  
20 un suo sale farmaceuticamente accettabile. I valori ed i valori alternativi per le variabili nella formula di struttura (I) o (II) vengono definiti come segue:

R<sup>1</sup> viene scelto tra idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile,

arilsolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile. Ciascun gruppo funzionale alchile, cicloalchile, alcossi, cicloalcossi, arile, arilossi, ariltio, arilsolfinile e arilsolfonile nei gruppi rappresentati da R<sup>1</sup> può essere facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente definiti sopra per la formula di struttura (I). In alternativa, R<sup>1</sup> viene

5 scelto tra idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed arilsolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. In un'altra alternativa, R<sup>1</sup> è -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, oppure -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. In un'altra alternativa, R<sup>1</sup> è -H o (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile. In un'altra alternativa, R<sup>1</sup> è -H, metile o etile.

10 In ancora un'altra alternativa, R<sup>1</sup> è -OCH<sub>3</sub> oppure -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. R<sup>2</sup> viene scelto tra idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile. Ciascun gruppo funzionale alchile, cicloalchile, alcossi, cicloalcossi, arile, ed

15 arilossi nei gruppi rappresentati da R<sup>2</sup> può essere facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente definiti sopra per la formula di struttura (I). In alternativa, R<sup>2</sup> viene scelto tra idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, arile, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, arilsolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed

20 arilsolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. In alternativa, R<sup>2</sup> viene scelto tra (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, fenile, fenil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, in cui ciascun gruppo funzionale alchile, alcossi e cicloalchile nei gruppi rappresentati da R<sup>2</sup> è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo; e ciascun

25 gruppo funzionale fenilico nei gruppi rappresentati da R<sup>2</sup> è facoltativamente sostituito con

uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -CN, alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi. In un'altra alternativa, R<sup>2</sup> viene scelto nel gruppo composto da ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, ciclopropilmetile, ciclobutilmetile, fenile, benzile, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
5 OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, e - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, in cui n è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; ed in cui il gruppo fenile o benzile rappresentato da R<sup>2</sup> è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -CN, alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi. In un'altra alternativa, R<sup>2</sup> è un gruppo fenile o  
10 benzile facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -CN, alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi. In un'altra alternativa, R<sup>2</sup> è fenile o benzile non sostituiti. In un'altra alternativa, R<sup>2</sup> viene scelto tra ciclopropile, ciclopropilmetile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -  
15 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> e -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0026] In alternativa, R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati possono anche formare un eteroarile monociclico o biciclico, o un eterociclo monociclico, biciclico fuso, biciclico a ponte o biciclico spiranico, in cui l'eteroarile o l'eterociclo contengono facoltativamente uno o due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra N,  
20 O ed S oltre all'atomo di N a cui R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub> sono legati. L'eteroarile o l'eterociclo possono essere facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente descritti sopra per la formula di struttura (I). In alternativa, l'eteroarile o l'eterociclo contengono un ulteriore eteroatomo scelto tra N, O ed S. In alternativa, R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eterociclo scelto nel gruppo composto da azetidina,  
25 pirrolidina, morfolina, piperidina, ottaidrociclopenta[c]pirrolo, isoindolina, ed

azabicciclo[3.1.0]esano, in cui l'eterociclo è facoltativamente sostituito con uno o più  
sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alogeno, -OH,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>). In un'ulteriore alternativa, questi eterocicli sono  
5 facoltativamente sostituiti con uno o con più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo  
composto da alogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, idrossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>). In  
un'altra alternativa, questi eterocicli sono facoltativamente sostituiti con uno o con più  
sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da alogeno, metossi, idrossi,  
metossimetile e dimetilammino. In alternativa, R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a  
10 cui essi sono legati formano un anello scelto tra pirrolidinile, morfolinile, azetidinitile,  
piperidinile, ottaidrociclopenta[c]pirrolile, isoindolinile, indazolile, imidazolile, pirazolile,  
triazolile, e tetrazolile, in cui l'anello formato da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a  
cui essi sono legati è facoltativamente sostituito con alogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, idrossi, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>). Più specificamente, l'anello formato da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup>  
15 presi insieme con l'atomo di azoto a cui essi sono legati è facoltativamente sostituito con  
fluoro, -OH, -OCH<sub>3</sub>, o con N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

[0027] R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> vengono scelti ciascuno indipendentemente nel gruppo composto da -H e  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, in cui il (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile rappresentato da R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> è facoltativamente sostituito  
con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile,  
20 alo, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. In alternativa, R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> sono  
entrambi metile. In un'altra alternativa, R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> sono entrambi -H. In ancora un'altra  
alternativa, R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> sono ciascuno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile non sostituito.

[0028] In una prima alternativa, il composto è rappresentato dalla formula di struttura (I) o  
(II), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

25 R<sup>1</sup> è -H o (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile; ed

$R^2$  viene scelto tra  $(C_1-C_7)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchil $(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_1-C_7)$ alcossi $(C_1-C_4)$ alchile, fenile, fenil $(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchile ed alo $(C_1-C_4)$ alchile, in cui ciascun gruppo funzionale alchile, alcossi o cicloalchile nei gruppi rappresentati da  $R^2$  è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da  $(C_1-C_4)$ alchile ed alo; e ciascun gruppo funzionale fenilico nei gruppi rappresentati da  $R^2$  è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da  $(C_1-C_4)$ alchile, alo,  $(C_1-C_4)$ alcossi,  $(C_1-C_4)$ alcossi $(C_1-C_4)$ alchile, -CN, alo $(C_1-C_4)$ alchile ed alo $(C_1-C_4)$ alcossi. In alternativa,  $R^2$  viene scelto nel gruppo composto da ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, ciclopropilmetile, ciclobutilmetile, fenile, benzile,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_3-OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH_2F$ , e  $-(CH_2)_nCH_3$ , in cui n è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; ed in cui il gruppo fenile o benzile rappresentato da  $R^2$  è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da  $(C_1-C_4)$ alchile, alo,  $(C_1-C_4)$ alcossi,  $(C_1-C_4)$ alcossi $(C_1-C_4)$ alchile, -CN, alo $(C_1-C_4)$ alchile, ed alo $(C_1-C_4)$ alcossi. In un'altra alternativa, il gruppo fenile o benzile rappresentato da  $R^2$  è non sostituito. In ancora un'altra alternativa,  $R^2$  viene scelto tra ciclopropile, ciclopropilmetile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ .

[0029] In una seconda alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (I) o (II),  $R^1$  è idrogeno, metile o etile; ed i valori ed i valori alternativi per  $R^2$  sono come descritti sopra per la prima alternativa.

[0030] In una terza alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (I) o (II),  $R^1$  è idrogeno,  $(C_1-C_4)$ alchile oppure  $-O-(C_1-C_4)$ alchile;  $R^2$  viene scelto tra  $(C_1-C_7)$ alchile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchil $(C_1-C_4)$ alchile,  $(C_1-C_7)$ alcossi $(C_1-C_4)$ alchile, fenile,  $(C_3-C_6)$ cicloalchile, e fluoro $(C_1-C_4)$ alchile; oppure  $R^1$  ed  $R^2$  presi insieme all'atomo di azoto a

cui essi sono legati formano un anello scelto tra pirrolidinile, morfolinile, azetidinile, piperidinile, ottaidrociclopenta[c]pirrolile, isoindolinile, indazolile, imidazolile, pirazolile, triazolile, e tetrazolile, in cui l'anello formato da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati è facoltativamente sostituito con fluoro, -OH, -OCH<sub>3</sub>, o con N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

5 Più specificamente, R<sup>1</sup> è idrogeno, metile, etile, metossi o tert-butossi.

[0031] In una quarta alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (I) o (II), R<sup>1</sup> idrogeno, metile, o etile; R<sup>2</sup> viene scelto tra metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, 2,2-dimetilpropile, t-butile, isobutile, n-pentile, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalchilmetile, metossietile, e 2-fluoroetile; oppure R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di  
10 azoto a cui essi sono legati formano un anello scelto tra azetidinile, pirrolidinile, piperidinile, tetrazolile, oppure ottaidrociclopenta[c]pirrolile, ed in cui l'anello formato da R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati è facoltativamente sostituito con fluoro.

[0032] In una quinta alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'),  
15 quando X è idrogeno, Y viene scelto tra idrogeno, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>0-4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -CH=N-OR<sup>A</sup>, N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -NH-C(O)-C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>A</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile, N(R<sup>F</sup>)-C(O)-eterociclile, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-eteroarile, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-carbociclile, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-arile, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-  
20 N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-carbociclile, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-arile;

[0033] R<sup>D'</sup> viene scelto tra (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile, carbociclile, arile, eteroarile, eterociclile, ed un gruppo funzionale della catena laterale di un amminoacido presente in natura, oppure

[0034] R<sup>D'</sup> ed R<sup>E</sup> presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati formano un carbociclile a 3-7 termini, o un eterociclile a 4-7 termini, in cui l'eterociclile formato da R<sup>D'</sup>  
25 ed R<sup>E</sup> comprende facoltativamente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti

indipendentemente tra N, S ed O; ed

[0035]  $R^F$  viene scelto tra  $(C_1-C_7)$ alchile, carbociclile, arile ed eteroarile.

[0036] I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A'). In alternativa,  $R^F$  viene scelto tra  $(C_1-C_4)$ alchile e fenile ed il  
5 resto delle variabili è come descritto sopra nella quinta alternativa.

[0037] In una sesta alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), X viene scelto tra idrogeno, metile, etile e fenile; ed Y viene scelto tra idrogeno,  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ alchilen-NH-C(O)- $[CH_2]_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ , -NH-C(O)-carbociclile, -NH-C(O)-arile, -NH-C(O)-eterociclile, -NH-C(O)-  
10 eteroarile, -NH-C(O)- $N(R^A)(R^A)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$  ed  $-NH-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ; oppure

[0038] X viene scelto tra metile, etile e fenile; ed Y è  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ , in cui:

ciascun  $R^A$  viene scelto indipendentemente tra idrogeno e metile;

$R^B$  viene scelto tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-carbociclile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-  
15 arile,  $-(C_0-C_6)$ alchilen-eteroarile,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ alchile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -carbociclile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -arile,  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eterociclo e  $-(C_0-C_4)$ alchilen- $S(O)_m$ -eteroarile; oppure

[0039]  $R^A$  ed  $R^B$  quando legati ad un atomo di azoto comune vengono presi insieme all'atomo di azoto per formare un eterociclo, in cui l'eterociclo è facoltativamente  
20 sostituito con =O ed  $-N(R^G)(R^G)$ ;

[0040]  $R^D$  ed  $R^E$  vengono presi insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati per formare un  $(C_3-C_7)$ cicloalchile; ed

[0041] m è 1 oppure 2;

[0042] ciascun carbociclile, arile, eterociclile o eteroarile sono facoltativamente ed  
25 indipendentemente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-(C_1-$

C<sub>4</sub>)alchile, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile alo-sostituito, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>);

ciascuna porzione alchilica nel gruppo rappresentato da Y o da R<sup>B</sup> è facoltativamente ed indipendentemente sostituita con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -OH, ed -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>), in cui

- 5 [0043] R<sup>G</sup> è idrogeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed in cui ciascun alchile nel gruppo rappresentato da R<sup>G</sup> è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile. Il resto delle variabili è come descritto sopra nella quinta alternativa.

[0044] In una settima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), X viene scelto tra idrogeno e metile; ed

- 10 [0045] Y viene scelto tra -N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -N(H)-C(O)-carbociclile, -N(H)-C(O)-arile, -N(H)-C(O)-eterociclo, ed -N(H)-C(O)-eteroarile; oppure

X è metile; ed

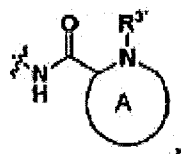
Y è -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>),

in cui:

- 15 R<sup>A</sup> è idrogeno; ed

R<sup>B</sup> viene scelto tra (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; oppure R<sup>A</sup> ed R<sup>B</sup> presi insieme per formare un anello eterociclico a 4-7 termini; in cui ciascun carbociclile, arile, eteroarile, o eterociclo sono facoltativamente ed indipendentemente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra -CH<sub>3</sub>, fluoro, ed -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

- 20 [0046] In un'ottava alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è



in cui l'anello A rappresenta un eterociclile a 4-7 termini; ed R<sup>3'</sup> è idrogeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile.

I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la

formula di struttura (A'). In alternativa, l'anello A viene scelto nel gruppo composto da azetidinile, pirrolidinile, piperidinile, oppure ottaidrociclopenta[c]pirrolile, ciascuno dei quali è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da alo,  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito (per esempio,  $-CF_3$ ), -  
5 OH,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, o  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile. In alternativa, l'anello A descritto sopra è facoltativamente sostituito con uno o più fluoro.

[0047] In una nona alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è  $-NH-C(O)$ -eteroarile. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A'). In alternativa, l'eteroarile in  $-NH-C(O)$ -  
10 eteroarile viene scelto nel gruppo composto da tienile, piridinile, pirrolile, ossazolile, pirazolile e tiazolile, ciascuno dei quali è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito (per esempio,  $-CF_3$ ),  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, ed  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile. In alternativa, il pirrolile ed il pirazolile sono facoltativamente sostituiti con un  
15 gruppo metile sull'atomo di N nell'anello.

[0048] In una decima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è  $-NH-C(O)$ -fenile. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A'). In alternativa, il fenile in  $-NH-C(O)$ -fenile è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito (per esempio,  $-CF_3$ ),  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, ed -  
20  $N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile. In alternativa, il fenile in  $-NH-C(O)$ -fenile è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  ed  $-N(CH_3)_2$ .

[0049] In un'undicesima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura  
25 (A'), Y è rappresentato da  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_6)$ alchile,  $-NH-S(O)_2$ -fenile,  $-NH-S(O)_2$ -

eteroarile. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A'). In alternativa, il fenile, l'eteroarile o l'alchile nel gruppo rappresentato da Y sono facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra  $-(C_1-C_4)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchile alo-sostituito (per esempio  $-CF_3$ ), -  
5 OH,  $-O-(C_1-C_4)$ alchile, ed  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile.

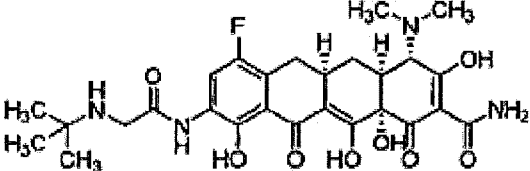
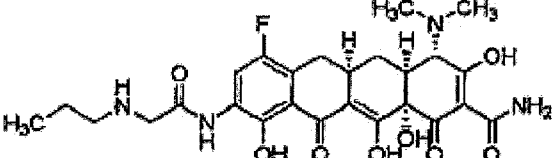
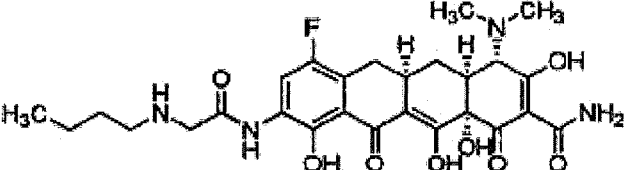
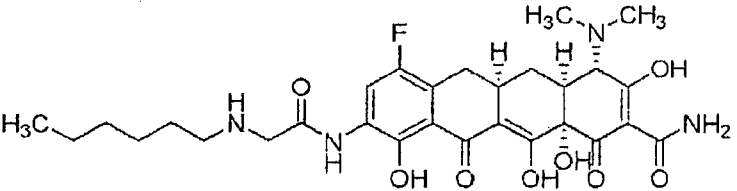
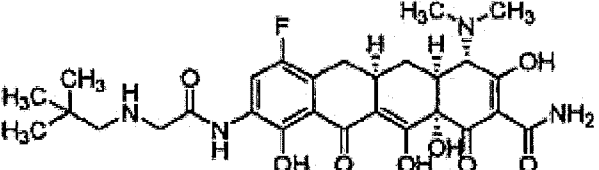
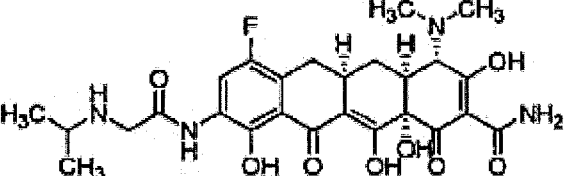
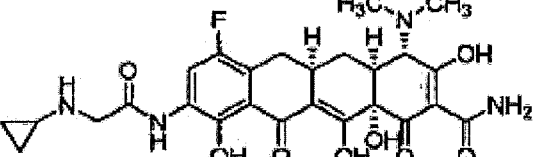
[0050] In una dodicesima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è rappresentato da  $-N(R^A)(R^B)$ , in cui  $R^A$  ed  $R^B$  vengono scelti ciascuno indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $(C_3-C_6)$ cicloalchile, in cui il  $(C_1-C_7)$ alchile è facoltativamente sostituito con  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-$   
10  $C_4)$ alchile. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A').

[0051] In una tredicesima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è rappresentato da  $-CH_2-N(R^A)(R^B)$ , in cui  $R^A$  ed  $R^B$  vengono scelti ciascuno indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $(C_3-C_6)$ cicloalchile, oppure  
15  $R^A$  ed  $R^B$  presi insieme all'atomo di azoto a cui essi sono legati formano un eterociclice, in cui il  $(C_1-C_7)$ alchile rappresentato da  $R^A$  o  $R^B$  è facoltativamente ed indipendentemente sostituito con  $-N(R^G)(R^G)$ , in cui  $R^G$  è idrogeno o  $(C_1-C_4)$ alchile, ed il  $(C_1-C_4)$ alchile rappresentato da  $R^G$  è facoltativamente sostituito con -F. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A').

20 [0052] In una quattordicesima alternativa, per i composti rappresentati dalla formula di struttura (A'), Y è rappresentato da  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ , in cui  $R^A$  ed  $R^B$  vengono scelti ciascuno indipendentemente tra idrogeno,  $(C_1-C_7)$ alchile,  $-(C_1-C_4)$ alchil- $(C_3-C_6)$ cicloalchile. I valori ed i valori alternativi per il resto delle variabili sono come descritti sopra per la formula di struttura (A').

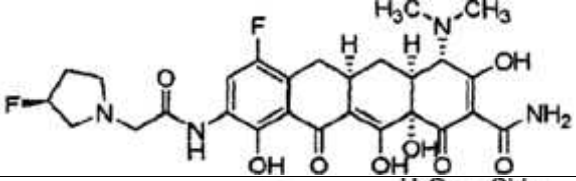
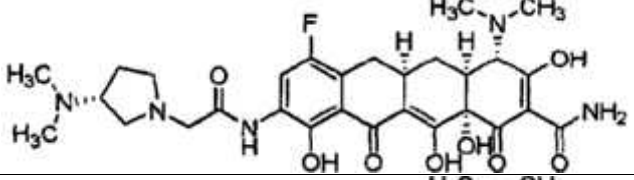
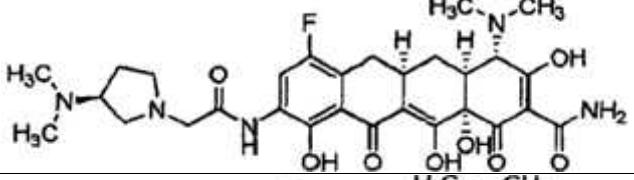
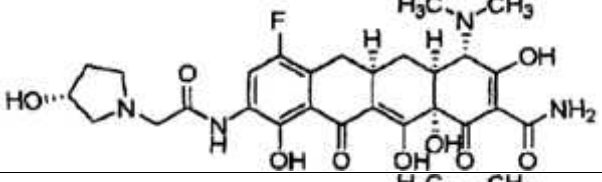
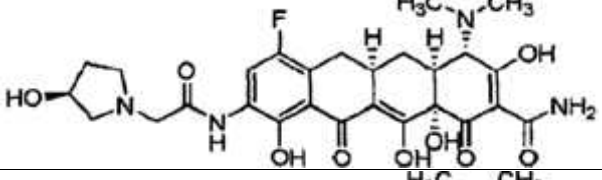
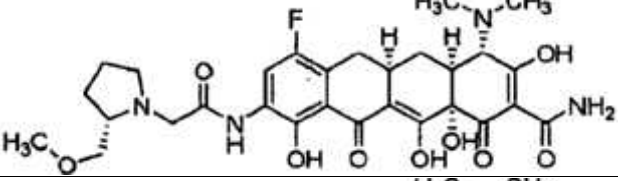
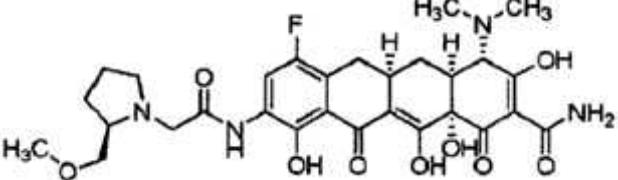
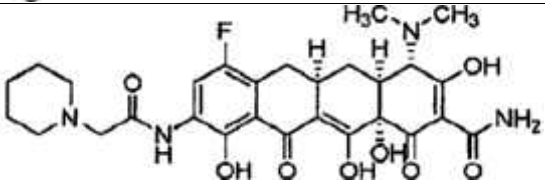
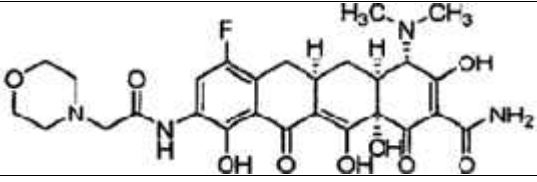
25 [0053] Il composto della presente invenzione ed i composti come descritti qui vengono

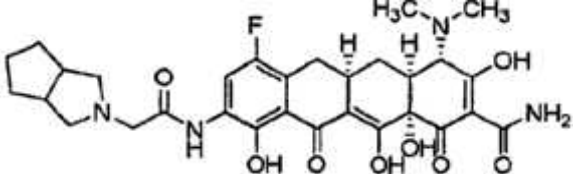
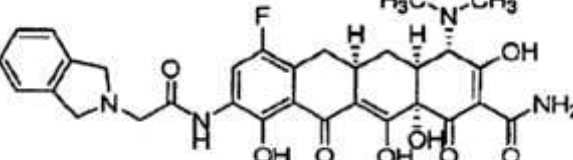
esemplificati dai composti mostrati nella tabella sotto o da un loro sale farmaceuticamente accettabile e dai composti descritti negli esempi e negli esempi di riferimento 1-12 sotto o da un loro sale farmaceuticamente accettabile.

COMPOSTO NO.	STRUTTURA CHIMICA
11 (riferimento)	
12 (riferimento)	
13 (riferimento)	
14 (riferimento)	
15 (riferimento)	
16 (riferimento)	
17 (riferimento)	

18 (riferimento)	
19 (riferimento)	
20 (riferimento)	
21 (riferimento)	
22 (riferimento)	
23 (riferimento)	
24 (riferimento)	
25 (riferimento)	
26 (riferimento)	

27 (riferimento)	
28 (riferimento)	
29 (riferimento)	
30 (riferimento)	
31 (riferimento)	
32 (riferimento)	
33 (riferimento)	
34	
35 (riferimento)	

36 (riferimento)	
37 (riferimento)	
38 (riferimento)	
39 (riferimento)	
40 (riferimento)	
41 (riferimento)	
42 (riferimento)	
43 (riferimento)	
44 (riferimento)	

45 (riferimento)	
46 (riferimento)	

**[0054]** “Alchile” significa un radicale idrocarburico monovalente alifatico saturo a catena lineare o ramificata avente il numero specificato di atomi di carbonio. Così, “(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile” significa un radicale avente da 1 a 7 atomi di carbonio in una disposizione lineare o ramificata. “(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alchile” include metile, etile, propile, butile, pentile, esile ed eptile.

- 5 Sostituzioni adatte per un “alchile sostituito” includono, ma senza limitazione, -alogeno, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), in cui R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> sono come descritti sopra.

- 10 **[0055]** “Cicloalchile” significa un radicale idrocarburico ciclico alifatico saturo avente il numero specificato di atomi di carbonio. (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile include ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile e cicloesile. Sostituenti adatti per un “cicloalchile sostituito” includono alogeno, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, ed -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), in cui R<sup>3</sup> ed R<sup>4</sup> sono come descritti sopra.

- 15 **[0056]** “Eterociclo” significa un anello eterociclico a 4-12 termini parzialmente insaturo o saturo contenente 1, 2 o 3 eteroatomi scelti indipendentemente tra N, O od S. Quando un eteroatomo è S, esso può essere facoltativamente mono-ossigenato o di-ossigenato (cioè -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). L’eterociclo può essere monociclico, biciclico fuso, biciclico a ponte o biciclico spiranico.

- 20 **[0057]** Esempi di eterociclo monociclico includono, ma senza limitazione, azetidina,

pirrolidina, piperidina, piperazina, esaidropirimidina, tetraidrofurano, tetraidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina 1,1-diossido, tetraidro-2H-1,2-tiazina, tetraidro-2H-1,2-tiazina 1,1-diossido, isotiazolidina, isotiazolidina 1,1-diossido.

**[0058]** Un eterociclo biciclico fuso ha due anelli che hanno due atomi adiacenti dell'anello  
5 in comune. Il primo anello è un eterociclo monociclico ed il secondo anello è un cicloalchile, un carbociclo parzialmente insaturo, un fenile, un eteroarile o un eterociclo monociclico. Per esempio, il secondo anello è un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile, quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile e cicloesile. In alternativa, il secondo anello è fenile. Un esempio di eterocicli biciclici fusi include, ma senza limitazione, indolina, isoindolina, 2,3-diidro-1H-  
10 benzo[d]imidazolo, 2,3-diidrobenczo[d]ossazolo, 2,3-diidrobenczo[d]tiazolo, ottaidrobenczo[d]ossazolo, ottaidro-1H-benczo[d]imidazolo, ottaidrobenczo[d]tiazolo, ottaidrociclopenta[c]pirrolo, 3-azabiciclo[3.1.0]esano, e 3-azabiciclo[3.2.0]eptano.

**[0059]** Un eterociclo biciclico spiranico ha due anelli che hanno solo un atomo dell'anello in  
15 comune. Il primo anello è un eterociclo monociclico ed il secondo anello è un cicloalchile, un carbociclo parzialmente insaturo o un eterociclo monociclico. Per esempio, il secondo anello è un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile. Un esempio di eterociclo biciclico spiranico include, ma senza limitazione, azaspiro[4.4]nonano, 7-azaspiro[4.4]nonano, azaspiro[4.5]decano, 8-azaspiro[4.5]decano, azaspiro[5.5]undecano, 3-azaspiro[5.5]undecano e 3,9-diazaspiro[5.5]undecano.

**[0060]** Un eterociclo biciclico a ponte ha due anelli che hanno tre o più atomi dell'anello  
20 adiacenti in comune. Il primo anello è un eterociclo monociclico e l'altro anello è un cicloalchile (quale (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile), un carbociclo parzialmente insaturo o un eterociclo monociclico. Esempi di eterocicli biciclici a ponte includono, ma senza limitazione, azabiciclo[3.3.1]nonano, 3-azabiciclo[3.3.1]nonano, azabiciclo[3.2.1]ottano, 3-  
25 azabiciclo[3.2.1]ottano, 6-azabiciclo[3.2.1]ottano ed azabiciclo[2.2.2]ottano, 2-

azabicyclo[2.2.2]ottano.

[0061] Quando l'eterociclo contiene un atomo di N diverso rispetto all'atomo di azoto a cui R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> sono legati, l'atomo di N può essere sostituito con H, alchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, ciascuno dei quali può essere  
5 facoltativamente sostituito con alogeno, idrossi, alcossi, aloalchile, alchile, ecc. L'eterociclo può essere facoltativamente sostituito con un gruppo osso (C=O) ed anelli eterociclici sostituiti con osso includono, ma senza limitazione, tiomorfolina 1-ossido, tiomorfolina 1,1-diossido, tetraidro-2H-1,2-tiazina 1,1-diossido, e isotiazolidina 1,1-diossido, pirrolidin-2-one, piperidin-2-one, piperazin-2-one, e morfolin-2-one. Altri sostituenti facoltativi per un  
10 eterociclo includono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, alo, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -CN, alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile ed alo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcossi.

[0062] "Eteroarile" significa un radicale ad anello eteroaromatico monovalente monociclico o biciclico a 5-12 termini. Un eteroarile contiene 1, 2 o 3 eteroatomi scelti  
15 indipendentemente tra N, O ed S. Eteroarili includono, ma senza limitazione, pirrolo, imidazolo, pirazolo, ossazolo, isossazolo, tiazolo, isotiazolo, 1,2,3-triazolo, 1,2,4-triazolo, 1,3,4-ossadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo 1-ossido, 1,2,5-tiadiazolo 1,1-diossido, 1,3,4-tiadiazolo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, e tetrazolo. Anelli eteroarilici biciclici includono, ma senza limitazione, sistemi ad anello fusi  
20 bicyclo[4.4.0] e bicyclo[4.3.0], quali indolizina, indolo, isoindolo, indazolo, benzimidazolo, benzotiazolo, purina, chinolina, isochinolina, cinnolina, ftalazina, chinazolina, chinossalina, 1,8-naftiridina, e pteridina.

[0063] "Carbociclo" significa anello idrocarburico ciclico alifatico saturo o insaturo a 4-12 termini.

25 [0064] "Alcossi" significa un radicale alchile attaccato attraverso un atomo legante

ossigeno. “Alcossi” può anche essere indicato con -O-alchile. Per esempio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi può anche essere indicato con -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi” include metossi, etossi, propossi e butossi.

[0065] “Alchiltio” significa un radicale alchile attaccato attraverso un atomo legante zolfo.

5 “Alchiltio” può anche essere indicato con -S-alchile. Per esempio, “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio” può essere indicato con -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchiltio” include metiltio, etiltio, propiltio e butiltio.

[0066] “Alchilsolfinile” significa un radicale alchile attaccato attraverso un gruppo legante -S(O)-. “Alchilsolfinile” può essere indicato con -S(O)-alchile. Per esempio, “(C<sub>1</sub>-

10 C<sub>4</sub>)alchilsolfinile” può essere indicato con -S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfinile” include metilsolfinile, etilsolfinile, propilsolfinile e butilsolfinile.

[0067] “Alchilsolfonile” significa un radicale alchile attaccato attraverso un gruppo legante -S(O)<sub>2</sub>-. “Alchilsolfonile” può essere indicato con -S(O)<sub>2</sub>-alchile. Per esempio, “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile” può essere indicato con -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile. “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilsolfonile”

15 include metilsolfonile, etilsolfonile, propilsolfonile e butilsolfonile.

[0068] Aloalchile ed alocicloalchile includono gruppi monoaloalchile, polialoalchile, e peraloalchile in cui ciascun alogeno viene scelto indipendentemente tra fluoro, cloro, e bromo. Aloalchile ed alocicloalchile possono anche essere indicati con alchile alo-sostituito e cicloalchile alo-sostituito, rispettivamente.

20 [0069] “Cicloalcossi” significa un radicale cicloalchile attaccato attraverso un atomo legante ossigeno. “Cicloalcossi” può anche essere descritto come -O-cicloalchile. Per esempio, “(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi” può essere indicato con -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile. “(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcossi” include ciclopropilossi, ciclobutilossi, ciclopentilossi e cicloesilossi.

[0070] “Arile” significa un sistema carbociclico aromatico ad anello monociclico o  
25 policiclico (per esempio biciclico o triciclico). In un’alternativa, “arile” è un sistema

monociclico o biciclico a 6-12 termini. Sistemi arilici includono, ma senza limitazione, fenile, naftalenile, fluorenila, indenile, azulenile, ed antracenile.

[0071] “Arilossi” significa un gruppo funzionale arile attaccato attraverso un atomo legante ossigeno. “Arilossi” può anche essere indicato con -O-arile. Arilossi include, ma senza  
5 limitazione, fenossi.

[0072] “Ariltio” significa un gruppo funzionale arile attaccato attraverso un atomo legante zolfo. “Ariltio” può essere anche indicato con -S-arile. Ariltio include, ma senza limitazione, feniltio.

[0073] “Arilsolfonile” significa un gruppo funzionale arile attaccato attraverso un gruppo  
10 legante -S(O)-. “Arilsolfonile” può essere anche indicato con -S(O)-arile. Arilsolfonile include, ma senza limitazione, fenilsolfonile.

[0074] “Arilsolfonile” significa un gruppo funzionale arile attaccato attraverso un gruppo legante -S(O)<sub>2</sub>-. “Arilsolfonile” può essere anche indicato con -S(O)<sub>2</sub>-arile. Arilsolfonile include, ma senza limitazione, fenilsolfonile.

15 [0075] “Etero” si riferisce alla sostituzione di almeno un componente di atomo di carbonio in un sistema ad anello con almeno un eteroatomo scelto tra N, S, ed O. “Etero” si riferisce anche alla sostituzione di almeno un componente di atomo di carbonio in un sistema aciclico. Un sistema etero ad anello o un sistema etero aciclico possono avere 1, 2 o 3 componenti di atomi di carbonio sostituiti con un eteroatomo.

20 [0076] “Alogeno” o “alo” utilizzati qui si riferiscono a fluoro, cloro, bromo o iodio.

[0077] Come utilizzato qui, cicloalchilalchile può essere indicato con -alchilen-cicloalchile. Per esempio, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalchile.

[0078] Come utilizzato qui, alcossialchile può essere indicato con -alchilen-O-alchile. Per  
25 esempio, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-O-(C<sub>1</sub>-

C<sub>7</sub>)alchile.

[0079] Come utilizzato qui, cicloalcolalchile può essere indicato con -alchilen-O-cicloalchile. Per esempio, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcolossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alchile.

5 [0080] Come utilizzato qui, arilalchile può essere indicato con -alchilen-arile. Per esempio, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-arile.

[0081] Come utilizzato qui, arilossialchile può essere indicato con -alchilen-O-arile. Per esempio, arilossi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-O-arile.

10 [0082] Come utilizzato qui, ariltioalchile può essere indicato con -alchilen-S-arile. Per esempio, ariltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-S-arile.

[0083] Come utilizzato qui, arilolfinalchile può essere indicato con -alchilen-S(O)-arile. Per esempio, arilolfinil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-S(O)-arile.

[0084] Come utilizzato qui, arilolfonilalchile può essere indicato con -alchilen-S(O)<sub>2</sub>-arile. Per esempio, arilolfonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchile può essere indicato con -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alchilen-S(O)<sub>2</sub>-arile.

15 [0085] Un'altra forma di realizzazione della presente invenzione è una composizione farmaceutica comprendente uno o più veicolanti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili ed un composto rappresentato dalla formula di struttura (A) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

20 [0086] "Veicolante farmaceuticamente accettabile" e "diluyente farmaceuticamente accettabile" significano componenti non terapeutici che sono di purezza e qualità sufficienti per uso nella formulazione di una composizione dell'invenzione che, quando appropriatamente somministrata ad un animale o all'uomo, tipicamente non produce una reazione avversa, e che vengono utilizzati come veicolo per una sostanza farmaceutica (cioè un composto della presente invenzione).

25 [0087] Sono anche inclusi sali farmaceuticamente accettabili dei composti della presente

invenzione. Per esempio, un sale acido di un composto della presente invenzione contenente un'ammina o un altro gruppo basico può essere ottenuto facendo reagire il composto con un acido organico o inorganico adatto, risultando in forme saline anioniche farmaceuticamente accettabili. Esempi di sali anionici includono i sali acetato, benzensolfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, 5 dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutammato, glicolilarsanilato, esilresorcinato, bromidrato, cloridrato, idrossinaftoato, ioduro, isetionato, lattato, lattobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsolfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalatturonato, 10 salicilato, stearato, subacetato, succinato, solfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, e trietiduro.

[0088] I sali dei composti della presente invenzione contenenti un acido carbossilico o un altro gruppo funzionale acido possono essere preparati facendoli reagire con una base adatta. Un tale sale farmaceuticamente accettabile può esser fatto con una base che dà un catione farmaceuticamente accettabile, che include sali di metalli alcalini (specialmente 15 sodio e potassio), sali di metalli alcalino terrosi (specialmente calcio e magnesio), sali di alluminio e sali d'ammonio, così come sali formati da basi organiche fisiologicamente accettabili, quali trimetilammina, trietilammina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicicloesilammina, N,N'-dibenziletildiammina, 2-idrossietilammina, bis-(2- 20 idrossietil)ammina, tri-(2-idrossietil)ammina, procaina, dibenzilpiperidina, deidroabietilammina, N,N'-bisdeidroabietilammina, glucammina, N-metilglucammina, collidina, chinina, chinolina, ed amminoacidi basici, quali lisina ed arginina.

[0089] L'invenzione include anche vari isomeri e loro miscele. Alcuni dei composti della presente invenzione possono esistere in varie forme stereoisomeriche. Gli stereoisomeri 25 sono composti che differiscono solo nella loro disposizione spaziale. Gli enantiomeri sono

- coppie di stereoisomeri le cui immagini speculari non sono sovrapponibili, il più comunemente poiché essi contengono un atomo di carbonio sostituito asimmetricamente che agisce come centro chirale. “Enantiomero” significa una di una coppia di molecole che sono immagini speculari l’una dell’altra e non sono sovrapponibili. I diastereoisomeri sono
- 5 stereoisomeri che non sono correlati come immagini speculari, il più comunemente poiché essi contengono due o più atomi di carbonio sostituiti asimmetricamente. “R” ed “S” rappresentano la configurazione dei sostituenti attorno ad uno o più atomi di carbonio chirali. Quando un centro chirale non viene definito come R o S, è presente un enantiomero puro o una miscela di entrambe le configurazioni.
- 10 [0090] “Racemato” o “miscela racemica” significano un composto di quantità equimolari di due enantiomeri, in cui tali miscele non mostrano alcuna attività ottica; cioè, essi non fanno ruotare il piano della luce polarizzata.
- [0091] I composti dell’invenzione possono essere preparati come singoli isomeri mediante la sintesi specifica per un isomero o risolti da una miscela isomerica. Le tecniche di
- 15 risoluzione convenzionali includono la formazione del sale di una base libera di ciascun isomero di una coppia isomerica utilizzando un acido otticamente attivo (cui segue la cristallizzazione frazionata e la rigenerazione della base libera), la formazione del sale della forma acida di ciascun isomero di una coppia isomerica utilizzando un’ammina otticamente
- 20 formazione di un estere o di un’ammide di ciascuno degli isomeri di una coppia isomerica utilizzando un acido, un’ammina o un alcol otticamente puri (cui segue la separazione cromatografica e la rimozione dell’ausiliario chirale) oppure la risoluzione di una miscela isomerica di un materiale di partenza o di un prodotto finale utilizzando vari metodi cromatografici ben noti.
- 25 [0092] Quando la stereochimica di un composto descritto viene indicata o descritta dalla

struttura, lo stereoisomero indicato o descritto è puro per almeno il 60%, il 70%, l'80%, il 90%, il 99% o il 99,9% in peso rispetto agli altri stereoisomeri. Quando un singolo enantiomero viene indicato o descritto dalla struttura, l'enantiomero descritto o indicato è otticamente puro per almeno il 60%, il 70%, l'80%, il 90%, il 99% o il 99,9% in peso. La  
5 percentuale di purezza ottica in peso è il rapporto del peso dell'enantiomero che è presente diviso il peso combinato dell'enantiomero che è presente e del peso del suo isomero ottico.

[0093] Viene inoltre qui descritto un composto per uso in un metodo per il trattamento o per la prevenzione di un soggetto con una malattia o un disturbo sensibili alle tetracicline comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un composto della  
10 presente invenzione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0094] "Malattia o disturbo sensibili alle tetracicline" si riferisce ad una malattia o ad un disturbo che possono essere trattati, impediti o altrimenti migliorati mediante la somministrazione di un composto tetraciclinico della presente invenzione. La malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline includono infezioni, cancro, disturbi infiammatori,  
15 malattia autoimmune, arteriosclerosi, ulcerazione della cornea, enfisema, artrite, osteoporosi, osteoartrite, sclerosi multipla, osteosarcoma, osteomielite, bronchiectasia, malattia polmonare cronica ostruttiva, malattie della pelle e dell'occhio, periodontite, osteoporosi, artrite reumatoide, colite ulcerosa, prostatite, crescita ed invasione tumorali, metastasi, diabete, proteinuria diabetica, panbronchiolite; aneurismi aortici o vascolari,  
20 ferite del tessuto cutaneo, occhio secco, degradazione dell'osso, della cartilagine, malaria, senescenza, diabete, ictus vascolare, disturbi neurodegenerativi, malattia cardiaca, diabete giovanile, bronchite acuta e cronica, sinusite, ed infezioni respiratorie, compreso il raffreddore comune; granulomatosi di Wegener; dermatosi neutrofila ed altre malattie infiammatorie, quali dermatite erpetiforme, vasculite leucocitoclastica, lupus eritematoso  
25 bolloso, psoriasi pustolosa, eritema elevatum diutinum; vitiligine; lupus eritematoso

discoide; pioderma gangrenoso; psoriasi pustolosa; blefarite, o meibomite; malattia di Alzheimer; maculopatia degenerativa; gastroenterite e colite acute e croniche; cistite ed uretrite acute e croniche; dermatite acuta e cronica; congiuntivite acuta e cronica; sierosite acuta e cronica; pericardite uremica; colecistite acuta e cronica; fibrosi cistica, vaginite  
5 acuta e cronica; uveite acuta e cronica; reazioni a farmaci; morsi d'insetto; ustioni ed eritema solare, disturbo della massa ossea, danno polmonare acuto, disturbi polmonari cronici, ischemia, ictus o ictus ischemico, ferita della pelle, aneurisma aortico o vascolare, retinopatia diabetica, ictus emorragico, angiogenesi, ed altri stati per cui composti tetraciclinici sono stati trovati essere attivi (si veda, per esempio, i brevetti US 5,789,395;  
10 5,834,450; 6,277,061 e 5,532,227).

[0095] Inoltre, un composto per uso in un metodo per il trattamento di qualsiasi malattia o stato patologico che potrebbe beneficiare della modulazione dell'espressione e/o della funzione di ossido nitrico, metalloproteasi, mediatori proinfiammatori e citochine, specie reattive dell'ossigeno, componenti della risposta immunitaria, compresi chemiotassi,  
15 trasformazione dei linfociti, ipersensibilità ritardata, produzione di anticorpi, fagocitosi, e metabolismo ossidativo dei fagociti. È compreso un composto per uso in un metodo per il trattamento di qualsiasi malattia o stato patologico che potrebbe beneficiare della modulazione dell'espressione e/o della funzione della proteina C reattiva, di vie di trasduzione del segnale (per esempio, la via di trasduzione del segnale di FAK) e/o  
20 aumentare l'espressione della produzione di COX-2 e PGE<sub>2</sub>. È compreso un composto per uso in un metodo per il trattamento di qualsiasi malattia o stato patologico che potrebbe beneficiare dell'inibizione della neovascolarizzazione.

[0096] I composti dell'invenzione possono essere utilizzati per prevenire o per trattare importanti malattie veterinarie e di mammiferi, quali diarrea, infezioni del tratto urinario,  
25 infezioni della pelle e della struttura della pelle, infezioni dell'orecchio, del naso e della

gola, infezione da ferite, mastite e simili. Inoltre, è anche incluso un composto per uso in metodi per trattare neoplasmi (van der Bozert et al., Cancer Res., 48; 6686-6690 (1988)).

[0097] Le infezioni che possono essere trattate utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono, ma senza limitazione, infezioni della  
5 pelle, infezioni del GI, infezioni del tratto urinario, infezioni genito-urinarie, infezioni del tratto respiratorio, infezioni dei seni paranasali, infezioni dell'orecchio medio, infezioni sistemiche, colera, influenza, bronchite, acne, malaria, malattia trasmessa sessualmente comprese sifilide e gonorrea, malattia del legionario, malattia di Lyme, febbre maculosa delle montagne rocciose, febbre Q, tifo, peste bubbonica, gangrena gassosa, infezioni  
10 nosocomiali, leptospirosi, pertosse, antrace ed infezioni causate dagli agenti responsabili del linfogranuloma venereo, congiuntivite da inclusione, o psittacosi. Le infezioni possono essere batteriche, fungine, infezioni parassitarie e virali (comprese quelle che sono resistenti ad altri composti tetraciclinici).

[0098] In una forma di realizzazione, l'infezione può essere causata da batteri. In un'altra  
15 forma di realizzazione, l'infezione è causata da batteri Gram-positivi. In un aspetto specifico di questa forma di realizzazione, l'infezione è causata da un batterio Gram-positivo scelto tra specie *Staphylococcus*, specie *Streptococcus*, specie *Propionibacterium*, specie *Enterococcus*, specie *Bacillus*, specie *Corynebacterium*, specie *Nocardia*, specie *Clostridium*, specie *Actinobacteria*, e specie *Listeria*.

[0099] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un batterio Gram-  
20 negativo. In un aspetto di questa forma di realizzazione, l'infezione è causata da proteobatteri (per esempio, Betaproteobacteria e Gammaproteobacteria), compresi *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, altri da *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, batteri dell'acido acetico, *Legionella* o alfa-proteobatteri, quali *Wolbachia*. In un altro aspetto, l'infezione è causata da  
25

- batteri Gram-negativi scelti tra cianobatteri, spirocheti, batteri verdi sulfurei o verdi non sulfurei. In un aspetto specifico di questa forma di realizzazione, l'infezione è causata da batteri Gram-negativi scelti tra *Enterobacteriaceae* (per esempio, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* compresi quei batteri contenenti -lattamasi e/o carbapenemasi a spettro
- 5 esteso), *Bacteroidaceae* (per esempio, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellae* (per esempio, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (per esempio, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (per esempio *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (per esempio, *Moraxella catarrhalis*), qualsiasi specie di *Proteaceae*, specie *Acinetobacter*, specie *Helicobacter*, e specie *Campylobacter*.
- 10 [0100] In una forma di realizzazione particolare, l'infezione è causata da un batterio Gram-negativo scelto nel gruppo composto da *Enterobacteriaceae* (per esempio, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas*, e specie *Acinetobacter*.
- [0101] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo scelto nel gruppo composto da *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H.*
- 15 *influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, ed *E. faecalis*.
- [0102] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo scelto nel gruppo composto da rickettsie, clamidie, specie *Legionella* e specie *Mycoplasma*. In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo resistente alla tetraciclina o a qualsiasi membro di prima e seconda generazione di antibiotici tetraciclinici (per esempio,
- 20 doxiciclina o minociclina).
- [0103] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo resistente alla meticillina.
- [0104] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo resistente alla vancomicina.
- 25 [0105] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo resistente ad

un chinolone o ad un fluorochinolone.

[0106] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un organismo resistente alla tigeciclina.

[0107] In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è causata da un agente patogeno con  
5 resistenza multifarmaco (avente resistenza intermedia o completa a due qualsiasi o più antibiotici). In un'altra forma di realizzazione, l'infezione è un'infezione da *Bacillus anthracis*. "Infezione da *Bacillus anthracis*" include qualsiasi stato, malattia o disturbo causati o che risultano dall'esposizione o dalla presunta esposizione al *Bacillus anthracis* o ad un altro membro del gruppo *Bacillus cereus* di batteri. In un'altra forma di realizzazione,  
10 l'infezione è causata da *Bacillus anthracis* (antrace), *Yersinia pestis* (peste), o da *Francisella tularensis* (tularemia).

[0108] In ancora un'altra forma di realizzazione, l'infezione può essere causata da più di un organismo descritto sopra. Esempi di tali infezioni includono, ma senza limitazione, infezioni intraaddominali (spesso una miscela di una specie Gram-negativa, quale *E. coli*, e  
15 di un anaerobio, quale *B. fragilis*), piede diabetico (varie combinazioni di specie *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* ed *Enterococcus*, anaerobi (S.E. Dowd, et al., PLoS one 2008;3:e3326)) e malattia respiratoria (specialmente in pazienti che hanno infezioni croniche come fibrosi cistica - per esempio, *S. aureus* più *P. aeruginosa* o *H. influenzae*, agenti patogeni atipici), ferite ed ascessi (vari batteri Gram-negativi e Gram-positivi, in  
20 particolare MSSA/MRSA, stafilococchi negativi alla coagulasi, enterococchi, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*) ed infezioni del circolo sanguigno (il 13% era polimicrobica (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317)).

[0109] In un'alternativa anche descritta qui, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline non sono un'infezione batterica. In un'altra forma di realizzazione, i composti tetraciclinici  
25 dell'invenzione sono essenzialmente non antibatterici. Per esempio, composti non

antibatterici dell'invenzione possono avere valori di MIC maggiori di circa 4 µg/ml (come misurato mediante saggi noti nell'arte e/o mediante il saggio dato nell'esempio 14). In un'altra forma di realizzazione, i composti tetraciclinici dell'invenzione hanno sia effetti antibatterici che non antibatterici.

- 5 [0110] La malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline includono anche malattie o disturbi associati a stati associati a processi infiammatori (IPAS). Il termine "stato associato a processi infiammatori" include stati in cui l'infiammazione o i fattori infiammatori (per esempio, metalloproteinasi di matrice (MMP), ossido nitrico (NO), TNF, interleuchine, proteine plasmatiche, sistemi di difesa cellulari, citochine, metaboliti lipidici, proteasi,
- 10 radicali tossici, molecole di adesione, ecc.) sono coinvolti o sono presenti in un'area in quantità aberranti, per esempio, in quantità che possono essere vantaggiose per modificare, per esempio, per dare beneficio al soggetto. Il processo infiammatorio è la risposta del tessuto vivente al danno. La causa dell'infiammazione può essere dovuta a danno fisico, sostanze chimiche, microrganismi, necrosi tissutale, cancro oppure altri agenti.
- 15 L'infiammazione acuta è di breve durata, solo pochi giorni di durata. Se la durata è maggiore tuttavia, allora essa può essere indicata con infiammazione cronica.

[0111] Gli IPAS includono disturbi infiammatori. I disturbi infiammatori sono in generale caratterizzati da calore, rossore, rigonfiamento, dolore e perdita di funzionalità. Esempi di cause di disturbi infiammatori includono, ma senza limitazione, infezioni microbiche (per

20 esempio, infezioni batteriche e fungine), agenti fisici (per esempio, ustioni, radiazioni e traumi), agenti chimici (per esempio, tossine e sostanze caustiche), necrosi tissutale e vari tipi di reazioni immunologiche.

[0112] Esempi di disturbi infiammatori che possono essere trattati utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono, ma senza

25 limitazione, osteoartrite, artrite reumatoide, infezioni acute e croniche (batteriche e fungine,

- comprese differite e pertosse); bronchite acuta e cronica, sinusite ed infezioni del tratto respiratorio superiore, compreso il raffreddore comune; gastroenterite e colite acute e croniche; disturbo infiammatorio intestinale; cistite ed uretrite acute e croniche; vasculite; sepsi; nefrite; pancreatite; epatite; lupus; disturbi infiammatori della pelle compresi, per
- 5 esempio, eczema, dermatite, psoriasi, pioderma gangrenoso, acne rosacea, e dermatite acuta e cronica; congiuntivite acuta e cronica; sierosite acuta e cronica (pericardite, peritonite, sinovite, pleurite e tendinite); pericardite uremica; colecistite acuta e cronica; vaginite acuta e cronica; uveite acuta e cronica; reazioni a farmaci; morsi d'insetto; ustioni (termiche, chimiche ed elettriche); ed eritema solare.
- 10 **[0113]** Gli IPAS includono anche stati associati a metalloproteinasi di matrice (MMPAS). Gli MMPAS includono stati caratterizzati da quantità aberranti di MMP o di attività di MMP. Esempi di stati associati a metalloproteinasi di matrice ("MMPAS") che possono essere trattati utilizzando composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono, ma senza limitazione, arteriosclerosi, ulcerazione della cornea,
- 15 enfisema, osteoartrite, sclerosi multipla (Liedtke et al., Ann. Neurol 1998, 44: 35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielite, bronchiectasia, malattia polmonare cronica ostruttiva, malattie della pelle e dell'occhio, periodontite, osteoporosi, artrite reumatoide, colite ulcerosa, disturbi infiammatori, crescita ed invasione tumorali (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541-73;
- 20 Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217; Li et al., Mol. Carcinog. 1998, 22: 84-89), metastasi, danno polmonare acuto, ictus, ischemia, diabete, aneurismi aortici o vascolari, ferite del tessuto cutaneo, occhio secco, degradazione dell'osso e della cartilagine (Greenwald et al., Bone 1998, 22: 33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8:238-247). Altri MMPAS includono quelli descritti nei brevetti US 5,459,135; 5,321,017;
- 25 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383, 4,666,897, ed RE 34,656.

[0114] In un'ulteriore forma di realizzazione, l'IPAS include disturbi descritti nei brevetti US 5,929,055 e 5,532,227.

[0115] La malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline includono anche malattie o disturbi associati a stati associati all'NO. Il termine "stati associati all'NO" include stati che  
5 implicano o sono associati all'ossido nitrico (NO) o alla sintasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS). Lo stato associato all'NO include stati che sono caratterizzati da quantità aberranti di NO e/o di iNOS. Preferibilmente, lo stato associato all'NO può essere trattato somministrando composti tetraciclinici dell'invenzione. I disturbi, le malattie e gli stati descritti nei brevetti US 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; e 5,789,395 sono anche inclusi  
10 come stati associati all'NO.

[0116] Esempi di malattie o di disturbi associati a stati associati all'NO che possono essere trattati utilizzando i composti della presente invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono, ma senza limitazione, malaria, senescenza, diabete, ictus vascolare, disturbi neurodegenerativi (malattia di Alzheimer e malattia di Huntington), malattia  
15 cardiaca (danno associato a riperfusione dopo un infarto), diabete giovanile, disturbi infiammatori, osteoartrite, artrite reumatoide, infezioni acute, ricorrenti e croniche (batteriche, virali e fungine); bronchite acuta e cronica, sinusite, ed infezioni respiratorie, compreso il raffreddore comune; gastroenterite e colite acute e croniche; cistite ed uretrite acute e croniche; dermatite acuta e cronica; congiuntivite acuta e cronica; sierosite acuta e  
20 cronica (pericardite, peritonite, sinovite, pleurite e tendinite); pericardite uremica; colecistite acuta e cronica; fibrosi cistica, vaginite acuta e cronica; uveite acuta e cronica; reazioni a farmaci; morsi d'insetto; ustioni (termiche, chimiche ed elettriche); ed eritema solare.

[0117] In un'alternativa anche descritta qui, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono il cancro. Esempi di tumori che possono essere trattati utilizzando i composti  
25 dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono tutti i tumori solidi,

cioè, carcinomi, per esempio, adenocarcinomi e sarcomi. Gli adenocarcinomi sono carcinomi derivati da tessuto ghiandolare o in cui le cellule tumorali formano strutture ghiandolari riconoscibili. I sarcomi includono ampiamente tumori le cui cellule sono incorporate in una sostanza fibrillare o omogenea come tessuto connettivo embrionale.

5 Esempi di carcinomi che possono essere trattati utilizzando i metodi dell'invenzione includono, ma senza limitazione, carcinomi di prostata, mammella, ovaio, testicolo, polmone, colon e mammella. I metodi in cui il composto dell'invenzione viene utilizzato non sono limitati al trattamento di questi tipi di tumore, ma si estendono a qualsiasi tumore solido derivato da qualsiasi sistema d'organo. Esempi di tumori trattabili includono, ma  
10 senza limitazione, cancro del colon, cancro della vescica, cancro della mammella, melanoma, carcinoma ovarico, carcinoma della prostata, cancro del polmone ed anche una varietà di altri tumori. I metodi in cui il composto dell'invenzione viene utilizzato causano anche l'inibizione della crescita tumorale in adenocarcinomi, quali, per esempio, quelli di prostata, mammella, rene, ovaio, testicoli e colon. In un'alternativa, i tumori trattati dai  
15 metodi dell'invenzione includono quelli descritti nei brevetti US 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696; o 5,668,122.

[0118] In alternativa, i composti tetraciclinici possono essere utili per prevenire o ridurre la probabilità di recidiva del cancro, per esempio, per trattare il cancro residuo dopo la resezione chirurgica o la radioterapia. I composti tetraciclinici utili secondo l'invenzione  
20 sono specialmente vantaggiosi poiché essi sono sostanzialmente non tossici in confronto ad altri trattamenti del cancro.

[0119] In un'alternativa anche descritta qui, i composti dell'invenzione vengono somministrati in combinazione con una terapia standard del cancro, quale, ma senza limitazione, la chemioterapia.

25 [0120] Esempi di stati sensibili alle tetracicline che possono essere trattati utilizzando i

composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono anche disturbi neurologici che includono sia disturbi neuropsichiatrici che neurodegenerativi, ma senza limitazione, quali malattia di Alzheimer, demenze correlate alla malattia di Alzheimer (quale la malattia di Pick), malattia di Parkinson ed altre malattie da corpi di Lewy diffusi, demenza senile, malattia di Huntington, sindrome di Gilles de la Tourette, sclerosi multipla, 5 sclerosi laterale amiotrofica (SLA), paralisi sopranucleare progressiva, epilessia, e malattia di Creutzfeldt-Jakob; disturbi delle funzioni autonome, quali ipertensione e disturbi del sonno, e disturbi neuropsichiatrici, quali depressione, schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, psicosi di Korsakoff, mania, disturbi da ansia, o disturbi fobici; disturbi dell'apprendimento 10 o della memoria, per esempio, amnesia o perdita di memoria correlata all'età, disturbo da deficit dell'attenzione, disturbo distimico, disturbo depressivo maggiore, mania, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi dall'uso di sostanze psicoattive, ansia, fobia, disturbo da panico, così come disturbo affettivo bipolare, per esempio, disturbo affettivo bipolare (dell'umore) grave (BP-1), disturbi affettivi bipolari neurologici, per esempio, emicrania ed 15 obesità.

[0121] Ulteriori disturbi neurologici includono, per esempio, quelli elencati in American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM).

[0122] In un'altra alternativa anche descritta qui, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono il diabete. Il diabete che può essere trattato utilizzando i composti 20 dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile include, ma senza limitazione, diabete giovanile, diabete mellito, diabete di tipo I o diabete di tipo II. In un'ulteriore forma di realizzazione, la glicosilazione proteica non viene influenzata dalla somministrazione dei composti tetraciclinici dell'invenzione. In un'altra forma di realizzazione, il composto tetraciclinico dell'invenzione viene somministrato in combinazione con terapie diabetiche 25 standard, quali, ma senza limitazione, la terapia insulinica.

[0123] In un'altra alternativa, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono un disturbo della massa ossea. I disturbi della massa ossea che possono essere trattati utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono disturbi in cui le ossa del soggetto hanno disturbi e stati in cui la formazione, la riparazione o il rimodellamento dell'osso sono vantaggiosi. Per esempio, disturbi della massa ossea includono osteoporosi (per esempio, una riduzione di forza e densità ossee), fratture ossee, formazione ossea associata ad interventi chirurgici (per esempio, ricostruzione facciale), osteogenesi imperfetta (malattie delle ossa fragili), ipofosfatasia, malattia di Paget, displasia fibrosa, osteopetrosi, malattie ossee da mieloma, e l'impovertimento di calcio nell'osso, come quello che è correlato all'iperparatiroidismo primario. I disturbi della massa ossea includono tutti gli stati in cui la formazione, la riparazione o il rimodellamento dell'osso sono vantaggiosi per il soggetto così come tutti gli altri disturbi associati alle ossa o al sistema scheletrico di un soggetto che possono essere trattati con i composti tetraciclinici dell'invenzione. In un'ulteriore alternativa, i disturbi della massa ossea includono quelli descritti nei brevetti US 5,459,735; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227; e 4,666,897.

[0124] In un'altra alternativa anche descritta qui, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono un danno polmonare acuto. I danni polmonari acuti che possono essere trattati utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono sindrome da difficoltà respiratoria dell'adulto (ARDS), sindrome post-circolazione extracorporea (PPS), e trauma. Un trauma include qualsiasi danno al tessuto vivente causato da un agente o da un evento estrinseci. Esempi di trauma includono, ma senza limitazione, danni da schiacciamento, da contatto con una superficie dura o da taglio o altro danno ai polmoni.

[0125] La malattia o i disturbi sensibili alle tetracicline dell'invenzione includono anche

disturbi polmonari cronici. Esempi di disturbi polmonari cronici che possono essere trattati utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono, ma senza limitazione, asma, fibrosi cistica, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed enfisema. In un'ulteriore alternativa, i disturbi polmonari acuti e/o cronici che  
5 possono essere trattati utilizzando i composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile includono quelli descritti nei brevetti US 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; e 5,773,430.

[0126] In ancora un'altra alternativa, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono ischemia, ictus o ictus ischemico.

10 [0127] In un'ulteriore alternativa, i composti tetraciclinici dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile possono essere utilizzati per trattare tali disturbi come descritti sopra e nei brevetti US 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 e 5,789,395.

[0128] In un'altra alternativa, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono una ferita della pelle. L'invenzione fornisce anche un composto per uso in un metodo per  
15 migliorare la risposta di guarigione del tessuto epitelizzato (per esempio, pelle, mucose) ad un danno traumatico acuto (per esempio, taglio, ustione, graffio, ecc.). Il metodo include l'uso di un composto tetraciclinico dell'invenzione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile per migliorare la capacità del tessuto epitelizzato di guarire ferite acute. Il metodo può incrementare la velocità di accumulo del collagene del tessuto in guarigione. Il  
20 metodo può anche ridurre l'attività proteolitica nel tessuto epitelizzato riducendo l'attività collagenolitica e/o gelatinolitica delle MMP. In un'ulteriore alternativa, il composto tetraciclinico dell'invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile vengono somministrati alla superficie cutanea (per esempio, per via topica). In un'ulteriore  
25 alternativa, il composto tetraciclinico dell'invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile vengono utilizzati per trattare una ferita della pelle ed altri tali disturbi come

descritti, per esempio, nei brevetti US 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,839, 5,459,135; 5,532,227; e 6,015,804.

[0129] In ancora un'altra alternativa, la malattia o il disturbo sensibili alle tetracicline sono un aneurisma aortico o vascolare nel tessuto vascolare di un soggetto (per esempio, un  
5 soggetto avente o a rischio di avere un aneurisma aortico o vascolare, ecc.). Il composto tetraciclinico o un suo sale farmaceuticamente accettabile possono essere efficaci per ridurre la dimensione dell'aneurisma vascolare oppure possono essere somministrati al soggetto prima della comparsa dell'aneurisma vascolare in modo tale che venga impedito l'aneurisma. In un'alternativa, il tessuto vascolare è un'arteria, per esempio, l'aorta, per  
10 esempio, l'aorta addominale. In un'ulteriore forma di realizzazione, i composti tetraciclinici dell'invenzione vengono utilizzati per trattare disturbi descritti nei brevetti US 6,043,225 e 5,834,449.

[0130] I composti dell'invenzione o un loro sale farmaceuticamente accettabile possono essere utilizzati da soli o in combinazione con uno o più agenti terapeutici nei metodi  
15 dell'invenzione qui descritta.

[0131] L'espressione "in combinazione con" un altro agente o trattamento terapeutici include la cosomministrazione del composto tetraciclinico con l'altro agente o trattamento terapeutici come forma di dosaggio in singola combinazione o come forme di dosaggio multiple, separate, prima la somministrazione del composto tetraciclinico, cui segue l'altro  
20 agente o trattamento terapeutici e prima la somministrazione dell'altro agente o trattamento terapeutici, cui segue il composto tetraciclinico.

[0132] L'altro agente terapeutico può essere qualsiasi agente che è noto nell'arte per trattare, prevenire o ridurre i sintomi di una malattia o di un disturbo sensibili alle tetracicline. La scelta dello/degli ulteriore/i agente/i terapeutico/i è in base alla malattia o al  
25 disturbo particolari sensibili alle tetracicline che vengono trattati. Tale scelta è all'interno

della conoscenza del medico curante. Inoltre, l'altro agente terapeutico può essere qualsiasi agente vantaggioso per il paziente quando somministrato in combinazione con la somministrazione di un composto tetraciclinico.

5 [0133] Come utilizzato qui, il termine "soggetto" significa un mammifero che ha bisogno di un trattamento o di prevenzione, per esempio, animali da compagnia (per esempio, cani, gatti e simili), animali da fattoria (per esempio, mucche, maiali, cavalli, pecore, capre e simili) ed animali da laboratorio (per esempio, ratti, topi, cavie e simili). Tipicamente, il soggetto è un essere umano che necessita del trattamento specificato.

10 [0134] Come utilizzato qui, il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce all'ottenimento dell'effetto farmacologico e/o fisiologico desiderato. L'effetto può includere ottenere, parzialmente o sostanzialmente, uno o più dei seguenti risultati: ridurre parzialmente o totalmente il grado della malattia, del disturbo o della sindrome; migliorare o perfezionare un sintomo clinico o un indicatore associato al disturbo; ritardare, inibire o ridurre la probabilità di progressione della malattia, del disturbo o della sindrome.

15 [0135] Come utilizzati qui, "prevenire" o "prevenzione" si riferiscono alla riduzione della probabilità della comparsa o dello sviluppo della malattia, del disturbo o della sindrome.

[0136] "Quantità efficace" significa quella quantità di agente del composto attivo che scatena la risposta biologica desiderata in un soggetto. In una forma di realizzazione, la quantità efficace di un composto dell'invenzione è da circa 0,01 mg/kg/giorno a circa 1.000  
20 mg/kg/giorno, da circa 0,1 mg/kg/giorno a circa 100 mg/kg/giorno, o da circa 0,5 mg/kg/giorno a circa 50 mg/kg/giorno.

[0137] L'invenzione include inoltre il procedimento per preparare la composizione comprendente la miscelazione di uno o più dei presenti composti e di un facoltativo veicolante farmaceuticamente accettabile; e comprende quelle composizioni risultanti da un  
25 tale procedimento, il quale procedimento include tecniche farmaceutiche convenzionali.

[0138] Le composizioni dell'invenzione includono formulazioni oculari, orali, nasali, transdermiche, topiche con o senza occlusione, endovenose (sia in bolo che in infusione), inalabili e per iniezione (per via intraperitoneale, per via sottocutanea, per via intramuscolare, per via intratumorale o per via parenterale). La composizione può essere in un'unità di dosaggio, quale compressa, pillola, capsula, polvere, granulo, liposoma, resina a scambio ionico, soluzione oculare sterile o dispositivo di rilascio oculare (quale una lente a contatto e simili che facilitano il rilascio immediato, il rilascio programmato o il rilascio prolungato), soluzione o sospensione parenterali, aerosol predosato o spruzzo liquido, goccia, ampolla, dispositivo di autoiniezione, o supposta; per somministrazione per via oculare, per via orale, per via intranasale, per via sublinguale, per via parenterale o per via rettale oppure mediante inalazione o insufflazione.

[0139] Composizioni dell'invenzione adatte per la somministrazione orale includono forme solide, quali pillole, compresse, capsule dotate di una pellicola di rivestimento, capsule (ciascuna comprendente formulazioni a rilascio immediato, a rilascio programmato ed a rilascio prolungato), granuli e polveri; e forme liquide, quali soluzioni, sciroppi, elisir, emulsioni e sospensioni. Forme utili per somministrazione oculare includono soluzioni sterili o dispositivi per il rilascio oculare. Forme utili per somministrazione parenterale includono soluzioni, emulsioni e sospensioni sterili.

[0140] Le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate in una forma adatta per la somministrazione una volta alla settimana o una volta al mese. Per esempio, un sale insolubile del principio attivo può essere adatto a fornire una preparazione deposito per iniezione intramuscolare (per esempio, un sale decanoato) oppure a fornire una soluzione per somministrazione oftalmica.

[0141] La forma di dosaggio comprendente la composizione dell'invenzione contiene una quantità efficace del principio attivo necessaria a fornire un effetto terapeutico. La

composizione può contenere da circa 5.000 mg a circa 0,5 mg (preferibilmente, da circa 1.000 mg a circa 0,5 mg) di un composto dell'invenzione o di una sua forma salina e può essere costituita in qualsiasi forma adatta per la modalità di somministrazione scelta. La composizione può essere somministrata da circa 1 a circa 5 volte al giorno. Possono essere  
5 impiegati la somministrazione giornaliera o il dosaggio postperiodico.

[0142] Per la somministrazione orale, la composizione è preferibilmente in forma di compresse o di capsule contenenti, per esempio, da 500 milligrammi a 0,5 milligrammi del principio attivo. I dosaggi varieranno in relazione a fattori associati al particolare paziente che viene trattato (per esempio, età, peso, dieta e tempo di somministrazione), alla gravità  
10 delle condizioni che vengono trattate, al composto che viene impiegato, alla modalità di somministrazione ed alla forza della preparazione.

[0143] La composizione orale viene preferibilmente formulata come composizione omogenea, in cui il principio attivo è disperso uniformemente in ogni parte della miscela, che può essere facilmente suddivisa in unità di dosaggio contenenti quantità uguali di un  
15 composto dell'invenzione. Preferibilmente, le composizioni vengono preparate miscelando un composto dell'invenzione (o un suo sale farmaceuticamente accettabile) con uno o più veicolanti farmaceutici facoltativamente presenti (quali un amido, uno zucchero, un diluente, un agente di granulazione, un lubrificante, un glidante, un agente legante ed un agente disintegrante), uno o più eccipienti farmaceutici inerti facoltativamente presenti  
20 (quali acqua, glicoli, oli, alcoli, agenti aromatizzanti, conservanti, agenti coloranti e sciroppo), uno o più componenti convenzionali per la compressione facoltativamente presenti (quali amido di mais, lattosio, saccarosio, sorbitolo, talco, acido stearico, stearato di magnesio, fosfato dicalcico e qualsiasi di una varietà di gomme) ed un diluente facoltativo (quale l'acqua).

25 [0144] Agenti leganti includono amido, gelatina, zuccheri naturali (per esempio, glucosio e

beta-lattosio), dolcificanti del mais e gomme naturali e sintetiche (per esempio, gomma arabica e gomma adragante). Agenti disintegranti includono amido, metilcellulosa, agar e bentonite.

5 [0145] Le compresse e le capsule rappresentano una forma di dosaggio unitario orale vantaggiosa. Le compresse possono essere rivestite con zucchero o rivestite con una pellicola utilizzando tecniche standard. Le compresse possono anche essere rivestite o altrimenti formulate per fornire un effetto terapeutico prolungato, a rilascio controllato. La forma di dosaggio può comprendere un componente di dosaggio interno ed uno di dosaggio esterno, in cui il componente esterno è in forma di involucro sopra il componente interno. I  
10 due componenti possono inoltre essere separati da uno strato che resiste alla disintegrazione nello stomaco (quale uno strato enterico) e permette al componente interno di passare intatto nel duodeno o uno strato che ritarda o sostiene il rilascio. Può essere utilizzata una varietà di materiali di rivestimento per lo strato enterico e non enterico (quali acidi polimerici, gommalacche, alcol acetilico ed acetato di cellulosa o loro combinazioni).

15 [0146] I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche attraverso una composizione a lento rilascio; in cui la composizione include un composto dell'invenzione ed un veicolante a lento rilascio biodegradabile (per esempio, un veicolante polimerico) o un veicolante a lento rilascio farmaceuticamente accettabile non biodegradabile (per esempio, un veicolante a scambio ionico).

20 [0147] I veicolanti a lento rilascio biodegradabili e non biodegradabili sono ben noti nell'arte. I veicolanti biodegradabili vengono utilizzati per formare particelle o matrici che mantengono un principio/i attivo/i e che lentamente lo degradano/disciogliono in un ambiente adatto (per esempio, acquoso, acido, basico e simili) per rilasciare l'agente. Tali particelle si degradano/disciogliono nei fluidi corporei per rilasciare qui il/i composto/i  
25 attivo/i. Le particelle sono preferibilmente nanoparticelle o nanoemulsioni (per esempio,

nell'intervallo da circa 1 nm a 500 nm in diametro, preferibilmente circa 50-200 nm in diametro ed il più preferibilmente circa 100 nm in diametro). In un procedimento per preparare una composizione a lento rilascio, un veicolante a lento rilascio ed un composto dell'invenzione vengono prima disciolti o dispersi in un solvente organico. La miscela  
5 risultante viene aggiunta in una soluzione acquosa contenente un tensioattivo/i facoltativo/i per produrre un'emulsione. Il solvente organico viene quindi fatto evaporare dall'emulsione per fornire una sospensione colloidale di particelle contenente il veicolante a lento rilascio ed il composto dell'invenzione.

[0148] Il composto qui descritto può essere incorporato, per somministrazione per via orale  
10 o per iniezione, in forma di liquido, quale soluzioni acquose, sciroppi opportunamente aromatizzati, sospensioni acquose oppure oleose, emulsioni aromatizzate con oli commestibili, quali olio di semi di cotone, olio di sesamo, olio di noci di cocco oppure olio di arachidi e simili, oppure in elisir o in veicoli farmaceutici simili. Agenti disperdenti o sospendenti adatti per le sospensioni acquose, includono gomme naturali e sintetiche, quali  
15 gomma adragante, gomma arabica, alginato, destrano, carbossimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, polivinilpirrolidone e gelatina. Le forme liquide negli agenti di sospensione o di dispersione opportunamente aromatizzati possono includere anche gomme naturali e sintetiche. Per la somministrazione parenterale, sono desiderate sospensioni e soluzioni sterili. Le preparazioni isotoniche, che contengono in generale conservanti adatti, vengono  
20 impiegate quando si desidera una somministrazione endovenosa.

[0149] I composti possono essere somministrati per via parenterale per iniezione. Una formulazione parenterale può consistere del principio attivo disciolto o miscelato con un veicolante liquido inerte appropriato. Veicolanti liquidi accettabili solitamente comprendono solventi acquosi ed altri componenti facoltativi per aiutare la solubilità o la conservazione.  
25 Tali solventi acquosi includono acqua sterile, soluzione di Ringer o una soluzione salina

- acquosa isotonica. Altri componenti facoltativi includono oli vegetali (quali olio di arachidi, olio di semi di cotone ed olio di sesamo) e solventi organici (quali Solketal, glicerolo e formile). Un olio sterile non volatile può essere impiegato come solvente o come agente di sospensione. La formulazione parenterale viene preparata sciogliendo o sospendendo il
- 5 principio attivo nel veicolante liquido per cui l'unità di dosaggio finale contiene dallo 0,005% al 10% in peso di principio attivo. Altri additivi includono conservanti, isotonicizzanti, solubilizzanti, stabilizzanti ed agenti lenitivi del dolore. Possono anche essere preparate sospensioni iniettabili, nel qual caso possono essere impiegati veicolanti liquidi, agenti di sospensione appropriati e simili.
- 10 **[0150]** I composti dell'invenzione possono essere somministrati per via intranasale utilizzando un veicolo intranasale adatto.
- [0151]** In un'altra forma di realizzazione, i composti di questa invenzione possono essere somministrati direttamente ai polmoni mediante inalazione.
- [0152]** I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche per via topica o
- 15 potenziati utilizzando un veicolo transdermico o un cerotto transdermico topici adatti.
- [0153]** Per la somministrazione oculare, la composizione è preferibilmente in forma di composizione oftalmica. Le composizioni oftalmiche sono formulate preferibilmente come formulazioni in gocce oculari e riempite in contenitori appropriati per facilitare la somministrazione agli occhi, per esempio un contagocce munito di una pipetta adatta.
- 20 Preferibilmente, le composizioni sono sterili ed a base di acqua, utilizzando acqua purificata. Oltre al composto dell'invenzione, una composizione oftalmica può contenere uno o più tra:
- 25 a) un tensioattivo, quale un estere di acido grasso con poliossietilene; b) un agente addensante, quale cellulosa, derivati della cellulosa, polimeri carbossivinilici, polimeri polivinilici e polivinilpirrolidoni, tipicamente ad una concentrazione nell'intervallo da circa lo 0,05% a circa il 5,0% (p/v); c) (in alternativa o in aggiunta alla conservazione della

composizione in un contenitore contenente azoto e facoltativamente comprendente un  
assorbitore di ossigeno libero, quale Fe), un antiossidante, quale butilidrossianisolo, acido  
ascorbico, tiosolfato di sodio o butilidrossitoluene ad una concentrazione da circa lo  
0,00005% a circa lo 0,1% (p/v); d) etanolo ad una concentrazione da circa lo 0,01% allo  
5 0,5% (p/v); ed e) altri eccipienti, quali un agente isotonico, un tampone, un conservante e/o  
un agente di controllo del pH. Il pH della composizione oftalmica è, in modo desiderabile,  
nell'intervallo da 4 ad 8.

[0154] In alcune forme di realizzazione, la composizione di questa invenzione include uno o  
più ulteriori agenti. L'altro agente terapeutico può essere un agente che è in grado di trattare,  
10 prevenire o ridurre i sintomi di una malattia o di un disturbo sensibili alle tetracicline. In  
alternativa, l'altro agente terapeutico può essere qualsiasi agente vantaggioso per un  
paziente quando somministrato in combinazione con il composto tetraciclinico in questa  
invenzione.

#### ESEMPLIFICAZIONE

15 [0155] Le abbreviazioni ed i termini seguenti hanno i significati indicati:

Abbreviazione/termine	Significato
Ac	acetile
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrile)
aq	acquoso
Bn	benzile
soluzione salina satura	cloruro di sodio acquoso saturo
Boc	<i>tert</i> -butossicarbonile o <i>t</i> -butossicarbonile
(Boc) <sub>2</sub> O	di- <i>tert</i> -butildicarbonato
BBr <sub>3</sub>	tribromuro di boro

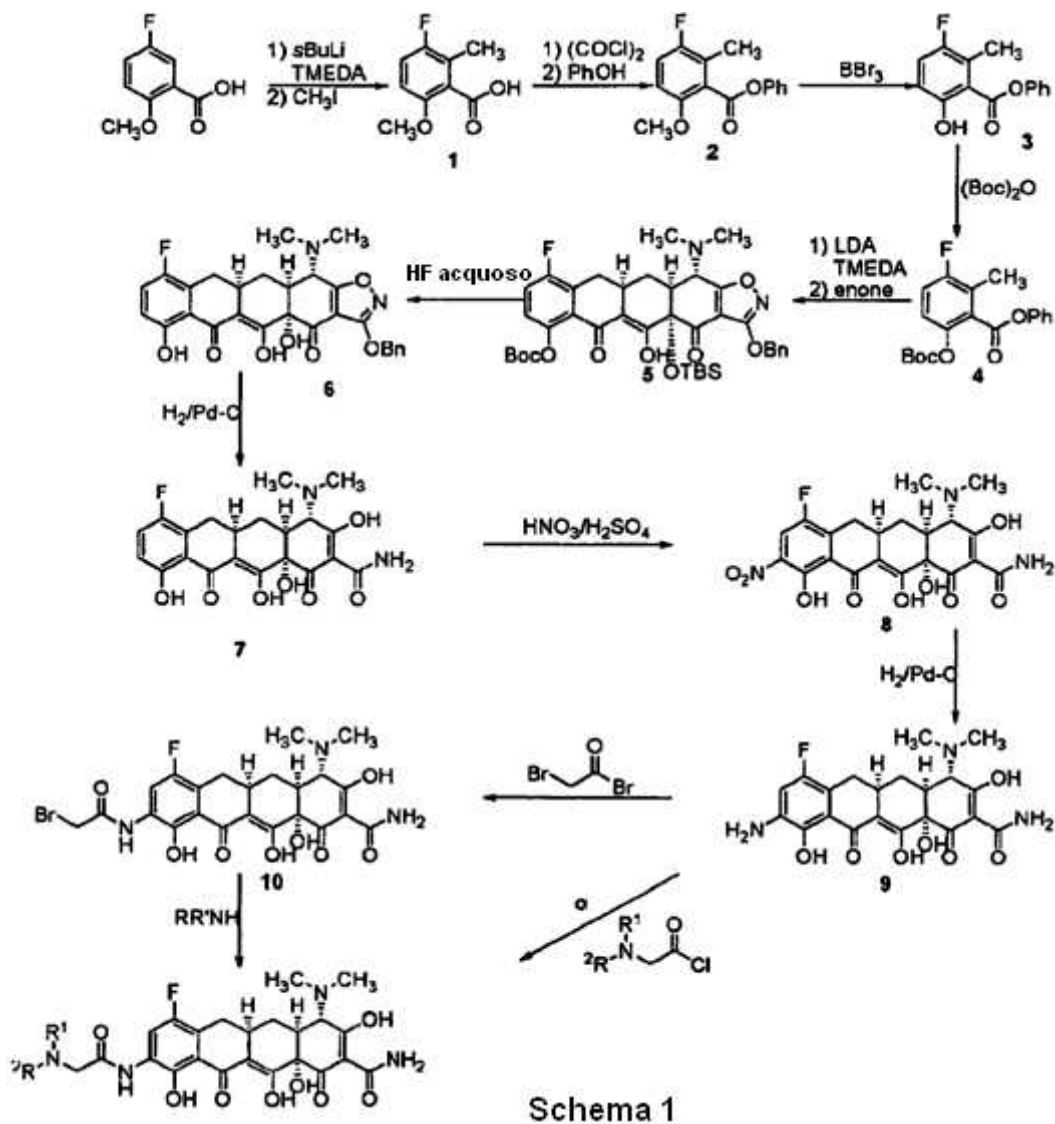
Bu	butile
Cbz	benzilossicarbonile
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro di metilene
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrile
Cy	tricicloesilfosfina
dba	dibenzilidenacetone
DIBAL-H	idruro di diisobutilalluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilammina
DMAP	4-(dimetilammino)piridina
DME	1,2-dimetossietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformammide
DMPU	1,3-dimetil-3,4-5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidone
DMSO	dimetilsolfossido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilamminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimmide
ESI	ionizzazione elettrospray
eq	equivalente
Et	etile
Et <sub>2</sub> O	etere etilico
EtOAc	acetato di etile
h, hr	ora
HCl	acido cloridrico
KHPO <sub>4</sub>	idrogenofosfato di potassio

HPLC	cromatografia liquida a pressione elevata
HOBt	1-idrossibenzotriazolo
i	iso
IBX	acido 2-iodossibenzoico
LDA	litio diisopropilammide
LHMDS	litio bis(trimetilsilil)ammide
LTMP	litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidide
Me	metile
MeOH	metanolo
MeI	metilioduro
min	minuto
Ms	metansolfonile
MS	spettro di massa
MTBE	metil <i>tert</i> -butil etere
PM	peso molecolare
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato di sodio
NaOH	idrossido di sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	solfo di sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimide
NMR	spettrometria di risonanza magnetica nucleare
Ph	fenile

Pr	propile
s	secondario
t	terziario
RP	fase inversa
TMEDA	tetrametiletilendiammina
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilile
TEA	triethylammina
Tf	trifluorometansolfonile
TFA	acido trifluoroacetico
TFAA	anidride trifluoroacetica
THF	tetraidrofurano
TLC	cromatografia su strato sottile
Ts	<i>para</i> -toluensolfonile
TsOH	acido <i>para</i> -toluensolfonico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene

**Esempio 1. Sintesi di composti di formula di struttura (I)**

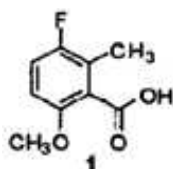
[0156] I composti dell'invenzione e gli esempi di riferimento possono essere preparati secondo lo schema di sintesi mostrato nello schema 1.



[0157] Le condizioni specifiche per le reazioni descritte nello schema 1 vengono fornite negli esempi seguenti.

### Composto di preparazione 1

5 [0158]

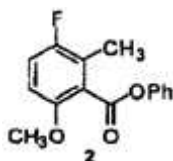


[0159] Ad una soluzione in THF di acido 5-fluoro-2-metossibenzoico (500 mg, 2,94 mmol,

Aldrich 523097) raffreddata a  $-78^{\circ}\text{C}$  è stata aggiunta una soluzione in THF di s-BuLi (4,60 ml, 1,40M, 6,44 mmol, 2,2 eq) e TMEDA (0,97 ml, 6,47 mmol, 2,2 eq). La reazione è stata agitata a  $-78^{\circ}\text{C}$  per 2 h. MeI (1,10 ml, 17,64 mmol, 6,0 eq) è stato aggiunto alla miscela di reazione goccia a goccia. La reazione è stata lasciata riscaldare a  $25^{\circ}\text{C}$  nel corso di 1 h ed  
5 agitata a  $25^{\circ}\text{C}$  per 1 h. È stato aggiunto NaOH (6N, 20 ml). La miscela risultante è stata estratta con t-butilmetil etere (20 ml x 2). Lo strato acquoso è stato acidificato con HCl (6N) a pH 1 ed estratto con EtOAc (20 ml x 4). Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrati a dare 510 mg di prodotto grezzo 1;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,06 (dd,  $J=9,8, 8,5$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J=9,8, 3,7$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,34 (d,  
10  $J=2,4$  Hz, 3H); MS (ESI) m/z 185,12 (M+H).

### Composto di preparazione 2

[0160]

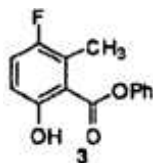


Cloruro di ossalile (0,95 ml, 11,10 mmol, 5,5 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in  
15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml, anidro) di **1** (510 mg, 2,00 mmol). DMF (0,1 ml) è stata aggiunta alla miscela risultante. La reazione è stata agitata a  $25^{\circ}\text{C}$  per 1 h e concentrata. Il solido risultante è stato ridissolto in 15 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. Fenolo (520 mg, 5,50 mmol, 2,8 eq), DMAP (670 mg, 5,6 mmol, 2,8 eq) e trietilammina (1,90 ml, 13,90 mmol, 7,0 eq) sono stati aggiunti alla miscela di reazione. La reazione è stata agitata a  $25^{\circ}\text{C}$  per 12 h e concentrata.  
20 EtOAc ed  $\text{H}_2\text{O}$  sono stati aggiunti al residuo. Lo strato organico è stato lavato con NaOH (1N), con  $\text{H}_2\text{O}$  e con una soluzione salina satura, essiccato ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrato. La cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc 40:1) ha dato 400 mg di composto **2** (52% per 2 passaggi):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,47-7,41 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,08 (dd,  $J=9,2, 9,2$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J=9,2, 3,7$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (d,  $J=2,3$  Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 262,12 (M+H).

### Composto di preparazione 3

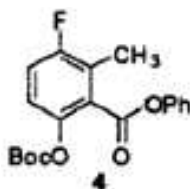
[0161]



- 5 [0162]  $\text{BBr}_3$  (1,85 ml, 1M, 1,85 mmol, 1,2 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) di **2** (400 mg, 1,54 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ . La reazione è stata agitata da  $-78^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  per 1,5 h, spenta con  $\text{NaHCO}_3$  saturo e concentrata. EtOAc ed  $\text{H}_2\text{O}$  sono stati aggiunti alla miscela di reazione. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrati a dare 360 mg di **3** grezzo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,66 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,86 (dd,  $J=9,3, 4,9$  Hz, 1H), 2,60 (d,  $J=2,4$  Hz, 3H); MS (ESI) m/z 245,11 (M-H).
- 10

### Composto di preparazione 4

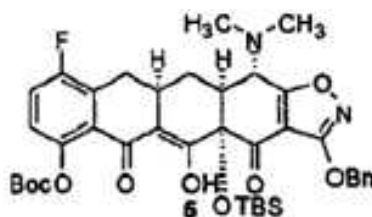
[0163]



- 15 [0164]  $\text{Boc}_2\text{O}$  (350 mg, 1,60 mmol, 1,1 eq) e DMAP (20 mg, 0,16 mmol, 0,1 eq) sono stati aggiunti ad una soluzione in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  di **3** grezzo (360 mg). La reazione è stata agitata a  $25^\circ\text{C}$  per 1,5 h e concentrata. La cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc 35:1) ha dato 400 mg di composto **4** (94% per 2 passaggi):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H) 7,18 (dd,  $J=8,8, 8,7$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J=8,8, 4,4$  Hz, 1H), 2,41 (d,  $J=2,3$  Hz, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 345,18 (M-H).
- 20

### Composto di preparazione 5

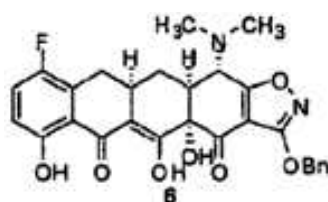
[0165]



[0166] Una soluzione in THF (6 ml) di **4** (487 mg, 1,40 mmol, 2,0 eq) è stata aggiunta ad una soluzione in THF (5 ml) di LDA (6,30 ml, al 10% in peso, 4,20 mmol, 6,0 eq) e TMEDA (1,70 ml, 11,20 mmol, 16,0 eq) a -78°C. La reazione è stata agitata a -78°C per 5 min. Una soluzione in THF di enone (339 mg, 0,70 mmol, 1,0 eq) è stata aggiunta alla miscela di reazione goccia a goccia. La reazione è stata agitata da -78°C a 25°C per 1 h, spenta con NH<sub>4</sub>Cl saturo ed estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare il prodotto grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,3-8,0 min, sono state raccolte e concentrate su un evaporatore rotante a temperatura ambiente per rimuovere la maggior parte dell'acetonitrile. La risultante soluzione principalmente acquosa è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 185 mg di **5** puro (35%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15,67 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,21 (dd, J=8,9, 8,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,9, 4,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,93 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,57-2,41 (m, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 735,45 (M+H).

### Composto di preparazione 6

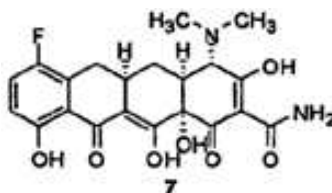
[0167]



[0168] HF acquoso (3 ml, 48%) e TFA (4  $\mu$ l) sono stati aggiunti ad una soluzione in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (7 ml) di **5** (210 mg, 0,29 mmol) in una provetta di polipropilene a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 1,8 h. La miscela risultante è stata versata in una soluzione acquosa di **5**  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (21 g, disciolti in 150 ml di acqua). La miscela è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrati a dare 180 mg di **6** grezzo:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,64 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,14 (dd,  $J=9,2, 8,8$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J=9,2, 4,3$  Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,68 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J=15,6, 4,6$  Hz, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  521,30 (M+H).

#### Composto di preparazione 7

[0169]

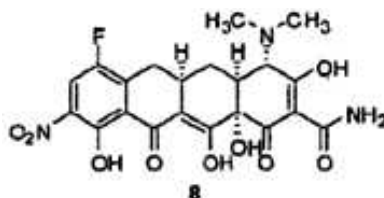


15 [0170] Palladio su carbone (35 mg, al 10% in peso) è stato aggiunto ad una soluzione in MeOH/diossano (4 ml/4 ml) di **6** grezzo (180 mg). La reazione è stata spurgata con idrogeno ed agitata sotto  $\text{H}_2$  (pallone) a 25°C per 1 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tappo di Celite. Il filtrato è stato concentrato a dare il prodotto grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione  
20 Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A [10  $\mu$ m, 150x21,20 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N/acqua; solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ;

volume di iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,4-8,2 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 51 mg di composto **7** (41% per 2 passaggi): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,26 (dd, J=9,2, 9,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,09 (s ampio, 1H), 3,14 (dd, J=15,0, 4,6 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 433,28 (M+H).

### Composto di preparazione **8**

[0171]

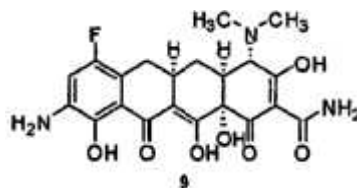


10

[0172] Una miscela di HNO<sub>3</sub> (8,5 µl, 69%) ed H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 ml) è stata aggiunta ad una soluzione in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml) di **7** (51 mg, 0,12 mmol) a 0°C. La reazione è stata agitata a 0°C per 30 min. La miscela risultante è stata aggiunta goccia a goccia ad etere dietilico agitato vigorosamente (60 ml). La sospensione è stata filtrata attraverso un piccolo strato di Celite e lavata diverse volte con altro etere dietilico. Lo strato di Celite è stato quindi eluito con MeOH finché l'eluente non è diventato incolore. L'eluente in MeOH giallo è stato raccolto e concentrato a pressione ridotta a dare **8** grezzo: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,09 (s ampio, 1H), 3,50-2,97 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 478,20 (M+H).

### 20 Composto di preparazione **9**

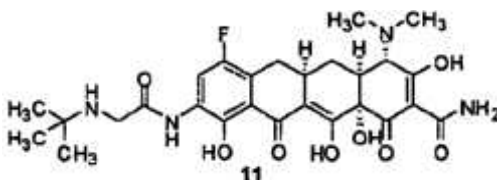
[0173]



Palladio su carbone (12 mg, al 10% in peso) è stato aggiunto ad una soluzione in MeOH (4 ml) di **8** grezzo. La reazione è stata spurgata con idrogeno ed agitata sotto H<sub>2</sub> (pallone) a 25°C per 2 h. Il catalizzatore è stato separato per filtrazione con un piccolo strato di Celite. Il filtrato è stato concentrato a dare **9** grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in  
5 fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150x21,20 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N; solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla  
10 massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 5,0-6,6 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 43 mg di **9** puro (81% per 2 passaggi): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,11 (s ampio, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 448,24 (M+H).

### Composto di riferimento 11

15 [0174]

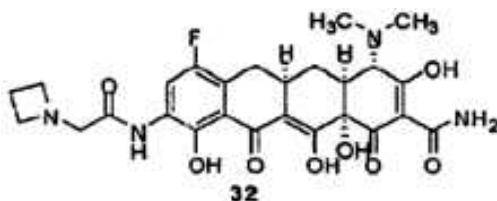


[0175] 2-t-Butilamminoacetilcloruro cloridrato (4,2 mg, 0,022 mmol, 2,0 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in DMF (0,1 ml) di **9** (5 mg, 0,011 mmol) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 30 min. La miscela di reazione è stata diluita con HCl 0,05N (2 ml)  
20 ed iniettata in un sistema di autopurificazione Waters munito di una colonna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150x21,20 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N; solvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,4-7,0 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 3,9 mg di **11** puro (62%): <sup>1</sup>H-

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,11 (s ampio, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,22-2,86 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 561,39 (M+H).

### Composto di riferimento 32

5 [0176]



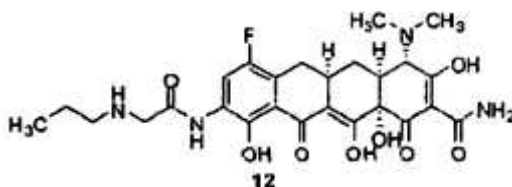
[0177] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (16 mg, 0,15 mmol, 5,5 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in DMPU anidra/acetonitrile (150 µl/50 µl) di **9** (12 mg, 0,027 mmol). Bromuro di bromoacetile (2,8 µl, 0,032 mmol, 1,2 eq) è stato aggiunto alla miscela. La reazione è stata  
10 agitata a 25°C per 10 min. L'analisi di LC-MS ha indicato la formazione completa dell'intermedio **10**. Azetidina (36 µl, 0,54 mmol, 20 eq) è stata aggiunta alla miscela di reazione. La reazione è stata agitata a 25°C per 2 h. La miscela di reazione è stata concentrata ed acidificata con HCl (0,5N in MeOH, 0,7 ml). La miscela risultante è stata aggiunta goccia a goccia ad etere dietilico agitato vigorosamente (10 ml). La sospensione è  
15 stata filtrata attraverso un piccolo strato di Celite e lavata diverse volte con altro etere dietilico. Lo strato di Celite è stato quindi eluito con MeOH finché l'eluente non è diventato incolore. L'eluente in MeOH giallo è stato raccolto e concentrato a pressione ridotta a dare **32** grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A  
20 [10 µm, 150x21,20 mm, velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N; solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dal 10% al 20% nel corso di 30 min, raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 10,8-12,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 2,0

mg di **32** puro:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,18 (d,  $J=11,1$  Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 2), 4,08 (s ampio, 1H), 3,18-2,86 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H), MS (ESI)  $m/z$  545,20 (M+H).

- 5 [0178] I composti di riferimento **12-31**, **33** e **35-46** ed il composto **34** vengono preparati in modo simile ai composti di riferimento **11** o **32**, sostituendo 2-t-butilamminoacetilcloruro con l'alogenuro acilico appropriato nella sintesi del composto di riferimento **11** o sostituendo l'azetidina con un'ammina ciclica nella sintesi del composto di riferimento **32**.

### Composto di riferimento 12

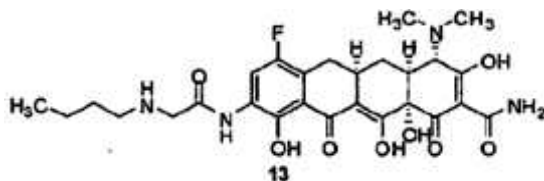
- 10 [0179]



[0180]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,23 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,17-2,97 (m, 1H), 2,31 (dd,  $J=14,8$ , 14,8 Hz, 1H), 2,24 (ddd,  $J=14,0$ , 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,66 (ddd,  $J=13,6$ , 13,6, 13,6 Hz, 1H), 1,05 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  547,2 (M+H).

- 15 Composto di riferimento 13

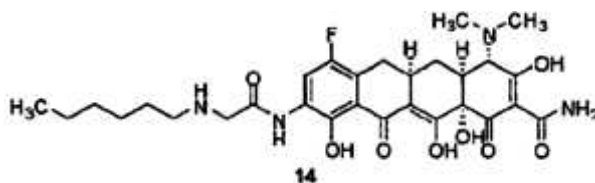
[0181]



- [0182]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,23 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,30 (dd,  $J=14,8$ , 14,8 Hz, 1H), 2,24 (ddd,  $J=14,4$ , 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,66 (ddd,  $J=13,6$ , 13,6, 13,6 Hz, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,01 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  561,2 (M+H).

### Composto di riferimento 14

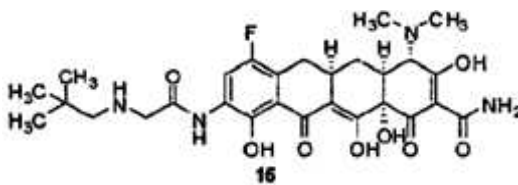
[0183]



[0184] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,21 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,06 (s, 2H),  
5 3,16-2,96 (m, 11H), 2,28 (dd, J=14,8, 14,8 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J=14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H),  
1,77-1,71 (m, 2H), 1,66 (ddd, J=14,0, 14,0, 14,0 Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 6H), 0,93 (t, J=7,2  
Hz, 3H); MS (ESI) m/z 589,2 (M+H).

### Composto di riferimento 15

[0185]

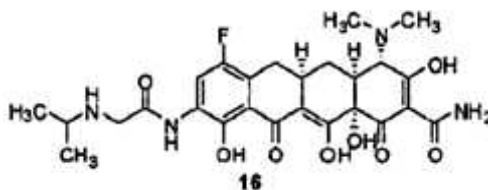


10

[0186] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,07 (s, 1H),  
3,15-2,95 (m, 11H), 2,29 (dd, J=14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J=14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H),  
1,66 (ddd, J=13,2, 13,2, 13,2 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

### Composto di riferimento 16

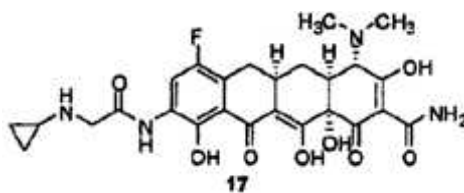
15 [0187]



[0188] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,01-3,89 (m,  
1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,20-2,84 (m, 9H), 2,30 (at, J=14,7 Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H),  
1,70-1,58 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,7 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 547,25 (M+H).

20 Composto di riferimento 17

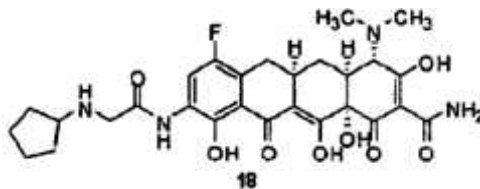
[0189]



[0190] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,09 (s ampio, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,12-2,89 (m, 2H), 2,89-2,38 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 0,95 (s ampio, 2), 0,94 (s ampio, 2); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

**Composto di riferimento 18**

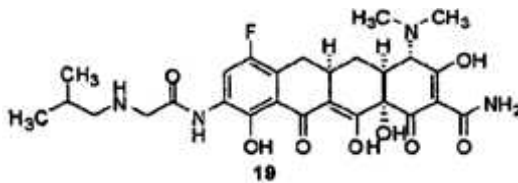
[0191]



[0192] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 9H), 2,29 (dd, J=14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J=14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,66 (ddd, J=13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 573,1 (M+H).

**Composto di riferimento 19**

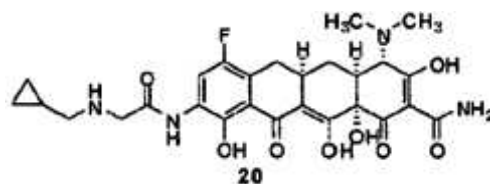
[0193]



[0194] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,26 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,09 (s ampio, 3H), 3,19-2,93 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,07 (d, J=6,7, 6H); MS (ESI) m/z 561,24 (M+H).

**Composto di riferimento 20**

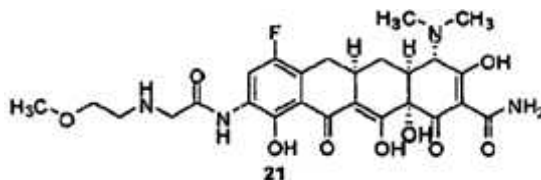
[0195]



[0196] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,08 (s ampio, 1H), 3,22-2,92 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 5 1,69-1,58 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

#### Composto di riferimento 21

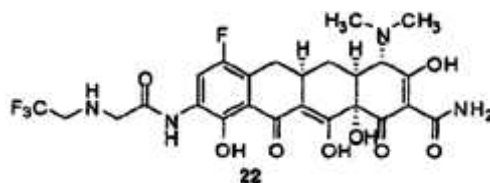
[0197]



10 [0198] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19-2,92 (m, 11H), 2,35-2,18 (m, 2H) 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 563,23 (M+H).

#### Composto di riferimento 22

[0199]

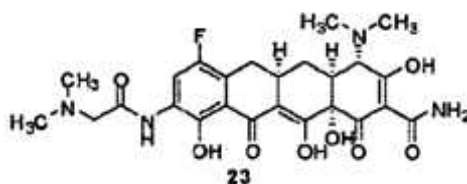


15

[0200] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,18-2,84 (m, 9H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 587,28 (M+H).

#### Composto di riferimento 23

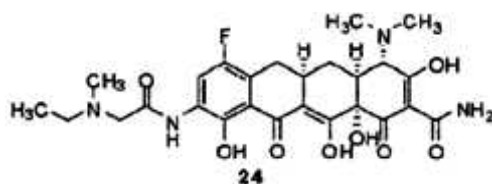
[0201]



[0202]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,24 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,14-2,93 (m, 15H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,65 (dt,  $J=13,4, 11,6$  Hz, 1H), MS (ESI)  $m/z$  533,17 (M+H).

#### 5 Composto di riferimento 24

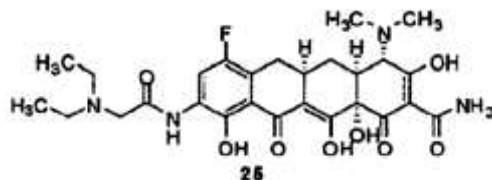
[0203]



[0204]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,23 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 4,29 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J=15,9$  Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,89 (m, 14H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,38 (t,  $J=7,32$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  547,25 (M+H).

#### Composto di riferimento 25

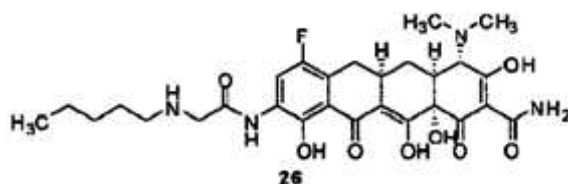
[0205]



[0206]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,21 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,35 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 3,34 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 3,13-2,99 (m, 9H), 2,31 (dd,  $J=14,8, 14,8$  Hz, 1H), 2,27 (ddd,  $J=14,8, 5,2, 2,8$  Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,68 (ddd,  $J=13,6, 13,6, 13,6$  Hz, 1H), 1,38 (t,  $J=7,2$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  561,2 (M+H).

#### Composto di riferimento 26

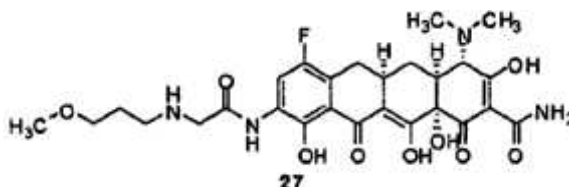
[0207]



[0208] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,16-2,96 (m, 11H), 2,31 (dd, J=14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J=14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,66 (ddd, J=14,0, 14,0, 14,0 Hz, 1H), 1,45-1,38 (m, 4H), 0,98 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

#### Composto di riferimento 27

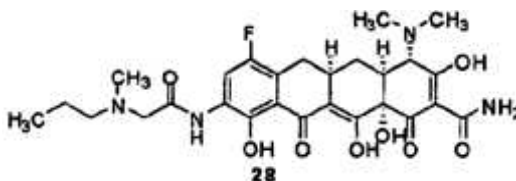
[0209]



[0210] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,15-2,94 (m, 9H), 2,32 (dd, J=15,2, 15,2 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J=14,0, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,66 (ddd, J=15,2, 15,2, 15,2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 577,2 (M+H).

#### Composto di riferimento 28

[0211]

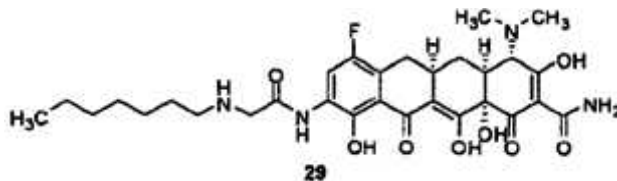


15

[0212] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,18-2,99 (m, 9H), 3,01 (s, 3H), 2,33 (dd, J=14,8, 14,8 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J=15,2, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68 (ddd, J=15,6, 15,6, 15,6 Hz, 1H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

#### 20 Composto di riferimento 29

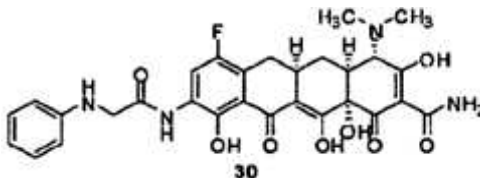
[0213]



[0214] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,18-2,98 (m, 11H), 2,31 (dd, J=14,8, 14,8 Hz, 1H), 2,26 (ddd, J=14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,66 (ddd, J=13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1H), 1,42-1,30 (m, 8H), 0,94 (t, J=6,8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 603,2 (M+H).

### Composto di riferimento 30

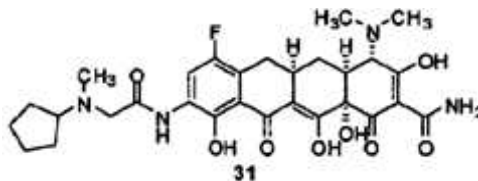
[0215]



10 [0216] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,32 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,18-2,99 (m, 11H), 2,29 (dd, J=15,6, 15,6 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J=14,8, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J=14,8, 14,8, 14,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 581,1 (M+H).

### Composto di riferimento 31

15 [0217]

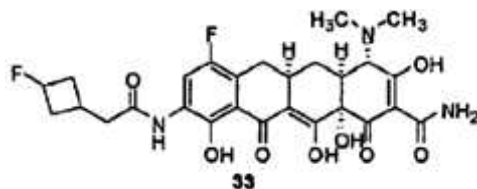


[0218] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,18-2,98 (m, 9H), 3,00 (s, 3H), 2,29 (dd, J=14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,66 (ddd, J=14,4, 14,4, 14,4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 587,2 (M+H).

20

**Composto di riferimento 33**

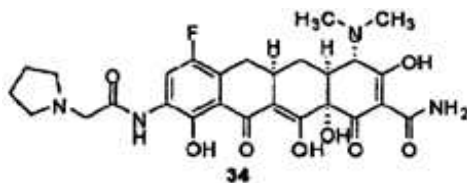
[0219]



[0220] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,20 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,54-5,33 (m, 2H), 4,71-4,37 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (s ampio, 1H), 3,17-2,92 (m, 3H), 2,99 (s, 6H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 563,20 (M+H).

**Composto 34**

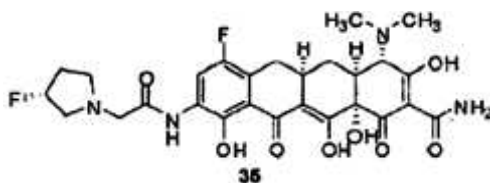
[0221]



10 [0222] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,25-2,89 (m, 12H), 2,32-2,00 (m, 6H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,39 (M+H).

**Composto di riferimento 35**

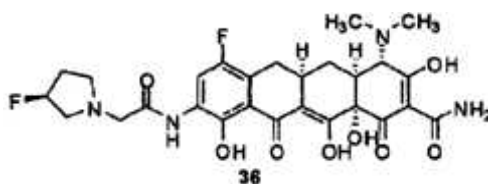
[0223]



15 [0224] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,54-5,31 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 12H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,32 (M+H).

**Composto di riferimento 36**

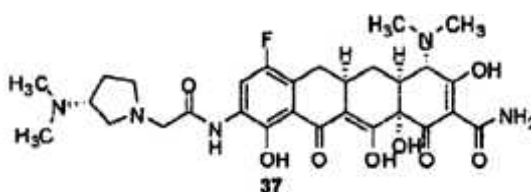
20 [0225]



[0226]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,23 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 5,57-5,37 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 1H), 3,17-2,83 (m, 12H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  577,37 (M+H).

#### 5 Composto di riferimento 37

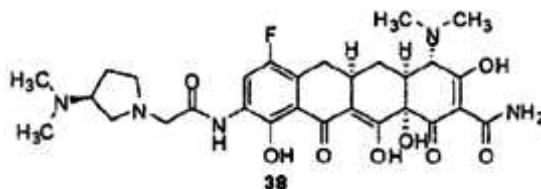
[0227]



[0228]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,28 (d,  $J=10,7$  Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,09-2,57 (m, 18H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  602,37 (M+H).

#### Composto di riferimento 38

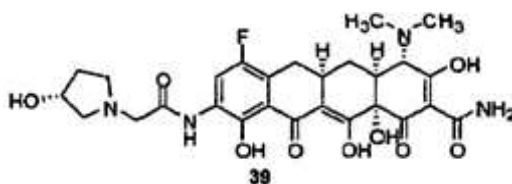
[0229]



[0230]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,24 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,00-3,72 (m, 2H), 3,18-2,91 (m, 16H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  602,37 (M+H).

#### Composto di riferimento 39

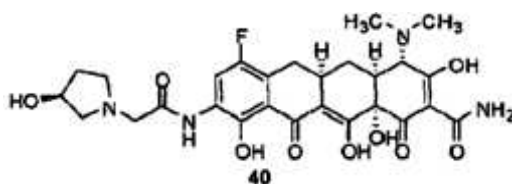
[0231]



[0232] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,48-4,24 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,99-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 9H), 2,44-2,11 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,27 (M+H).

#### 5 Composto di riferimento 40

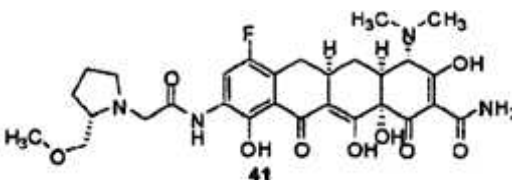
[0233]



[0234] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 9H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,33 (M+H).

#### Composto di riferimento 41

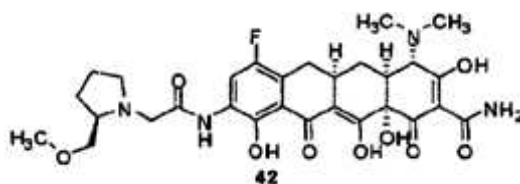
[0235]



15 [0236] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J=16,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J=15,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-2,92 (m, 9H), 2,35-2,04 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603,35 (M+H).

#### Composto di riferimento 42

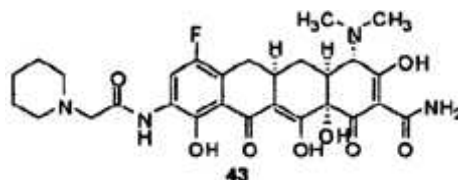
20 [0237]



[0238]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,24 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 4,27 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20-2,92 (m, 9H), 2,35-2,02 (m, 6H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 5 1H); MS (ESI)  $m/z$  603,41 (M+H).

#### Composto di riferimento 43

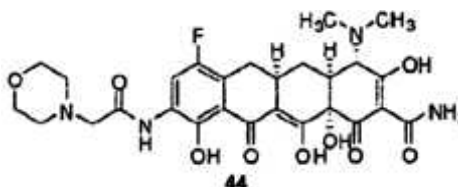
[0239]



[0240]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,22 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 10 3,65-3,58 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 10H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,02-1,79 (m, 6H), 1,69-1,50 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  573,35 (M+H).

#### Composto di riferimento 44

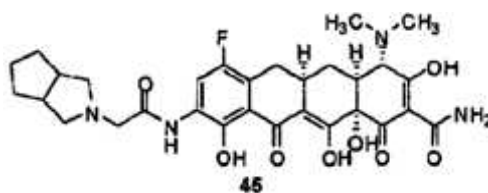
[0241]



15 [0242]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,24 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,20-2,88 (m, 12H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  575,37 (M+H).

#### Composto di riferimento 45

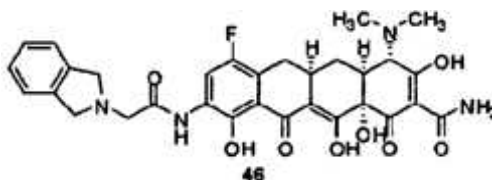
[0243]



[0244] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, miscela 2:1 di diastereoisomeri) 8,25 (d + d, J=11,0 Hz, 1H), 4,29, 4,24 (s + s, 2H), 4,08 (s + s, 1H), 4,01-3,92 (m + m, 3H), 3,20-2,62 (m + m, 13H), 2,35-2,16 (m + m, 3H), 1,83-1,46 (m + m, 5H); MS (ESI) m/z 599,36 (M+H).

#### 5 Composto di riferimento 46

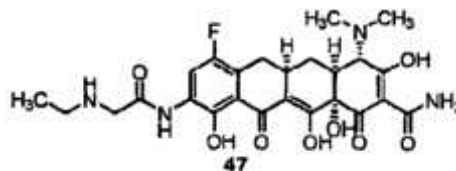
[0245]



[0246] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,29 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 5H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 3H), 3,10-2,70 (m, 9H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 607,34 (M+H).

#### Composto di riferimento 47

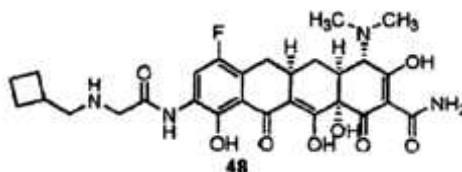
[0247]



[0248] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,15 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,10-2,87 (m, 11H), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 533,1 (M+H).

#### Composto di riferimento 48

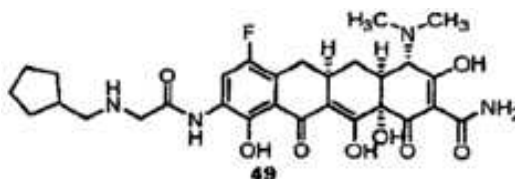
[0249]



[0250]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,15 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,08-2,87 (m, 11H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 4H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  572,2 (M+H).

**Composto di riferimento 49**

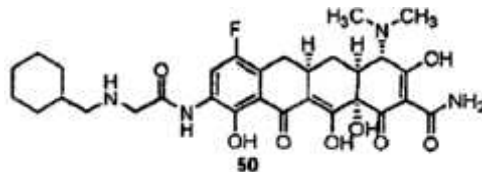
5 [0251]



[0252]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,26 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,21-2,97 (m, 11H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 5H), 1,35-1,26 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  587,1 (M+H).

10 **Composto di riferimento 50**

[0253]

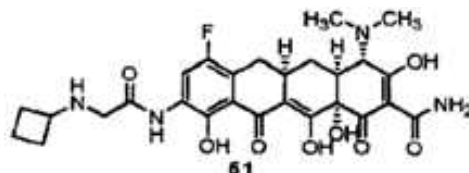


[0254]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,26 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,20-2,95 (m, 11H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,88-1,59 (m, 6H), 1,39-1,21 (m, 4H), 1,12-1,02 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  601,1 (M+H).

15

**Composto di riferimento 51**

[0255]



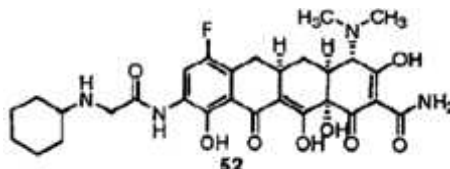
[0256]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,14 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,09-2,87 (m, 9H), 2,29-2,10 (m, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,59-1,50 (m,

20

1H); MS (ESI) m/z 559,1 (M+H).

**Composto di riferimento 52**

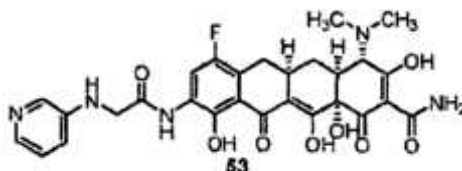
[0257]



- 5 [0258] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,17-2,97 (m, 9H), 2,32-2,09 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 6H); MS (ESI) m/z 587,2 (M+H).

**Composto di riferimento 53**

[0259]

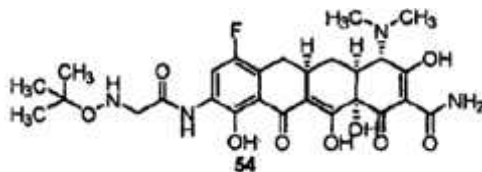


10

- [0260] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,20 (d, J=11,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,18-2,98 (m, 9H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 582,2 (M+H)

**Composto di riferimento 54**

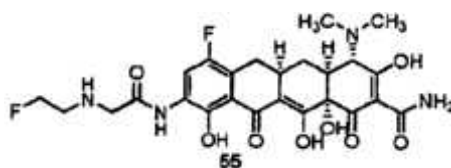
15 [0261]



- [0262] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,22-2,88 (m, 9H), 2,36-2,16 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 577,41 (M+H).

20 **Composto di riferimento 55**

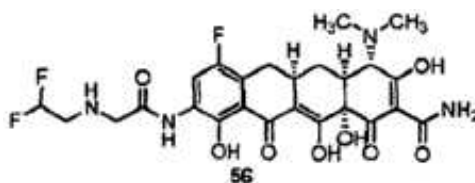
[0263]



[0264] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,15 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J=4,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,45 (t, J=4,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J=5,6 Hz, 1H), 3,20-2,87 (m, 9H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 551,0 (M+H).

#### 5 Composto di riferimento 56

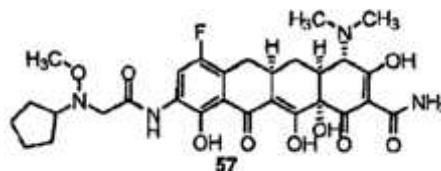
[0265]



[0266] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,2 Hz, 1H), 6,39 (tt, J=53,6, 3,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,71 (td, J=15,2, 2,8 Hz, 2H), 3,19-2,91 (m, 9H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569,0 (M+H).

#### Composto di riferimento 57

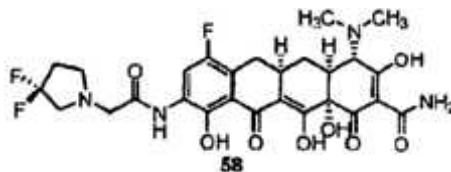
[0267]



[0268] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,21 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,12-2,87 (m, 9H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 9H); MS (ESI) m/z 559,1 (M+H).

#### Composto di riferimento 58

[0269]

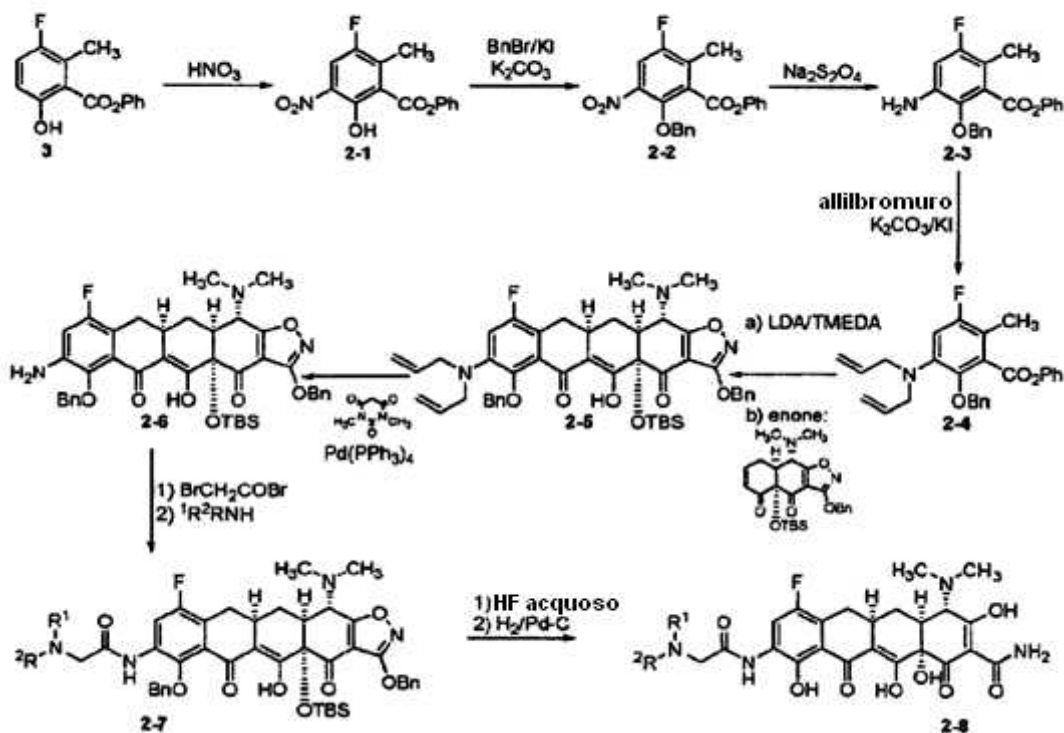


[0270] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,19-2,90 (m, 9H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595,0 (M+H).

Esempio di riferimento 2. Sintesi di composti di formula di struttura (I), in cui R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> presi insieme all'azoto a cui sono legati formano un eteroarile monociclico o biciclico

[0271]

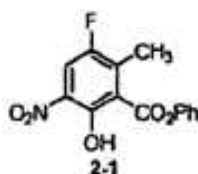
Schema 2



[0272] I composti e gli esempi di riferimento seguenti sono stati preparati secondo lo schema 2.

Composto di preparazione 2-1

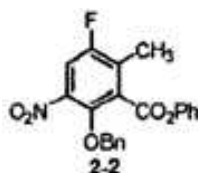
[0273]



[0274] Ad un pallone da 250 ml a fondo tondo sono stati aggiunti il composto 3 (14,47 g, 56,30 mmol, 1,0 eq, grezzo), bromuro di tetrabutylammonio (0,90 g, 2,80 mmol, 0,05 eq), 1,2-dicloroetano (60 ml) ed acqua (60 ml). Il doppio strato chiaro è stato raffreddato in un  
5 bagno di acqua a 20°C. È stato aggiunto acido nitrico (7,2 ml, al 70% in peso, 112,60 mmol, 2,0 eq). Dopo l'aggiunta, la temperatura di reazione è lentamente aumentata a 26°C. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte (19 h). La TLC (eptano/EtOAc = 9,5/0,5) ha mostrato che la reazione era completa. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua (60 ml x 2) e con una soluzione salina satura ed essiccato su solfato di  
10 sodio anidro. Il solvente è stato rimosso a dare il composto **2-1** come olio marrone, che si è solidificato a riposo (17,71 g, resa quantitativa). Il prodotto grezzo è stato utilizzato direttamente per il passaggio successivo.

#### Composto di preparazione 2-2

[0275]



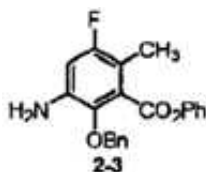
15

[0276] Ad un pallone da 250 ml a fondo tondo sono stati aggiunti il composto **2-1** (17,7 g, 56,30 mmol 1,0 eq), acetone (177 ml), carbonato di potassio anidro (15,6 g, 113,00 mmol, 2,0 eq) e ioduro di potassio (0,47 g, 2,80 mmol, 0,05 eq). Alla sospensione tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente è stato aggiunto benzilbromuro (7,03 ml, 59,10 mmol,  
20 1,05 eq). La sospensione è stata quindi scaldata a 56°C per 4 h. La TLC (eptano/EtOAc = 9/1) ha mostrato che la reazione era completa. Il solido è stato rimosso mediante filtrazione e lavato con acetone (30 ml). Il filtrato è stato concentrato a dare una pasta. La pasta è stata

ripartita tra metil t-butil etere (MTBE, 120 ml) ed acqua (80 ml). Lo strato organico è stato lavato con acqua (80 ml) e con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro e concentrato a dare il composto **2-2** come olio marrone (21,09 g, 98%). Il prodotto grezzo è stato utilizzato direttamente per il passaggio successivo.

## 5 Composto di preparazione 2-3

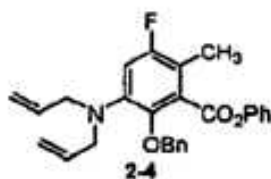
[0277]



[0278] Ad un pallone da 1 l a fondo tondo sono stati aggiunti il composto **2-2** (21,08 g, 55,40 mmol, 1,0 eq) e THF (230 ml). La soluzione è stata raffreddata in un bagno di acqua  
10 fredda a 10°C. Ad un altro pallone da 500 ml a fondo tondo contenente acqua (230 ml), idrosolfito di sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 56,7 g, 276,80 mmol, 5,0 eq) è stato aggiunto lentamente con agitazione. La soluzione acquosa di idrosolfito di sodio è stata aggiunta alla soluzione in THF del composto **2-2**. La temperatura è aumentata velocemente da 10°C a 20,4°C dopo l'aggiunta. La sospensione gialla è stata agitata mentre il bagno di acqua fredda è stato  
15 lentamente riscaldato fino a temperatura ambiente per una notte a dare una soluzione torbida arancione. La temperatura di reazione durante questo periodo era tra da 15°C a 19°C. La TLC (eptano/EtOAc = 9/1) ha mostrato che la reazione era completa. La soluzione torbida arancione è stata diluita con EtOAc (460 ml). Lo strato organico è stato lavato con acqua (150 ml x 2) e con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro e  
20 concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto grezzo come olio marrone. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante una colonna flash di gel di silice eluita con eptano/EtOAc 9/1 a dare il prodotto **2-3** desiderato (15,83 g, 80%, 3 passaggi).

## Composto di preparazione 2-4

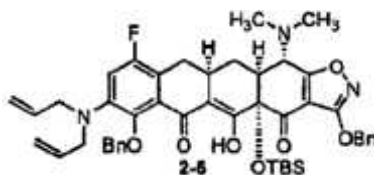
[0279]



[0280] Ad una soluzione in NMP (50 ml) di anilina **2-3** (10,02 g, 28,5 mmol, 1 eq) sono stati aggiunti allilbromuro (7,65 ml, 85,5 mmol, 3 eq) e carbonato di potassio (11,79 g, 85,5 mmol, 3 eq). È stato aggiunto ioduro di potassio (994,8 mg, 6 mmol, 0,2 eq) e la miscela di  
5 reazione è stata posta sotto azoto e scaldata a 100°C. Dopo 16 h, la reazione è stata raffreddata, diluita con acqua (60 ml) ed estratta con EtOAc (75 ml, poi 2 x 50 ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 35 ml), sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo. La purificazione tramite cromatografia flash su colonna di gel di silice (RediSep, 1,25 g, gradiente di EtOAc all'1-  
10 6% in esani) ha dato 10,97 g di **2-4** puro (89%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,42-7,30 (m, 7 H), 7,42-7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J=11,0 HZ, 1H), 5,77-5,70 (m, 2H), 5,20-5,12 (m, 6H), 3,81 (d, J=6,1 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 432,34 (M+H).

#### Composto di preparazione 2-5

[0281]



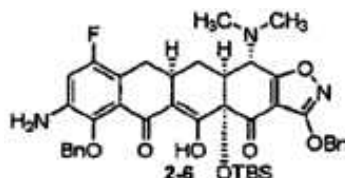
15

[0282] Una soluzione in THF (6,5 ml) di **2-4** (875 mg, 2,03 mmol, 1,25 eq) è stata aggiunta ad una soluzione preparata di recente di LDA in THF (0,051M, 2,03 mmol, 40 ml, 1,25 eq) e TMEDA (304 µl, 2,03 mmol, 1,25 eq) a -78°C. La reazione è stata agitata a -78°C per 15 min. Una soluzione in THF (6,5 ml) di enone (784 mg, 1,62 mmol, 1,0 eq) è stata aggiunta  
20 alla miscela di reazione goccia a goccia, cui è seguita l'aggiunta della soluzione di LHMDS (1,0M in THF, 2,03 ml, 2,03 mmol, 1,25 eq). La reazione è stata agitata da -78°C a -10°C per 1 h, spenta con NH<sub>4</sub>Cl saturo (6 ml) e riscaldata a 25°C. La soluzione è stata versata in

NH<sub>4</sub>Cl saturo (20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 75 ml). Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20  
5 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4 x 3,6-4,2 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'88% al 100% nel corso di 12 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,6-10,6 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 552 mg di **2-5** puro (41%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16,22 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 6H),  
10 6,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,76-5,64 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,17-5,11 (m, 4H), 4,98 (d, J=9,2, 1H), 4,87 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,96 (m, J=10,4 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 4H), 3,14 (dd, J=14,7, 4,3 Hz, 1H), 3,0-2,87 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 9H), 2,11 (d, J=14,7 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H); MS (ESI) m/z 820,55 (M+H).

#### Composto di preparazione 2-6

15 [0283]



\* \* \* \* \*

[0284] Una soluzione di **2-5** (550 mg, 0,671 mmol, 1,0 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> degassato (2,5 ml, con  
20 risciacquo da 1 ml e da 1,5 ml) è stata aggiunta sotto azoto tramite una siringa ad un pallone essiccato alla fiamma contenente acido N,N-dimetilbarbiturico (324 mg, 2,07 mmol, 3,0 eq) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (56,9 mg, 0,0492 mmol, 0,07 eq). La soluzione risultante è stata scaldata a 35°C per 4 h, quindi concentrata per rimuovere il solvente. La miscela grezza risultante è stata purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un

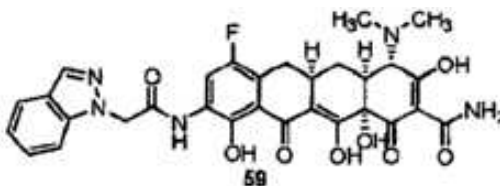
sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 3 x 3,1 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 17 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le

5 frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,1-10,1 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 352 mg di **2-6** puro (71%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16,10 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,9-7,29 (m, 6H), 6,61 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,87 (dd, J=22,6, 10,4 Hz, 2H), 3,96 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,12 (dd, J=15,3, 10,1 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,55-2,31 (m, 9H), 2,11 (d, J=14,7 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,12 (s,

10 3H); MS (ESI) m/z 740,44 (M+H).

#### Composto di riferimento 59

[0285]



[0286] Ad una soluzione di anilina **2-6** (30 mg, 0,041 mmol, 1 eq) in THF (600 µl) è stato

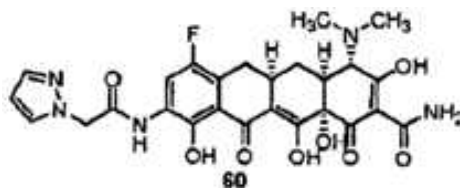
15 aggiunto bromuro di bromoacetile (3,7 µl, 0,043 mmol, 1,05 eq). Dopo 15 min, è stato aggiunto indazolo (53 mg, 0,45 mmol, 10 eq). Dopo 15 h, la reazione è stata scaldata ad 80°C. Dopo ulteriori 26 h, sono stati aggiunti altri 20 mg di indazolo (0,17 mmol, 4 eq) e la reazione scaldata ad 80°C. Dopo 20 h, il solvente è stato rimosso sottovuoto e la miscela grezza risultante essiccata sottovuoto.

20 [0287] Il suddetto intermedio grezzo è stato trasferito in una fiala di plastica in diossano (1,2 ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di fluoruro di idrogeno (50%, 300 µl). Dopo cinque ore, la soluzione di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3,6 g in 30 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 30 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo.

[0288] Palladio su carbone (10%, 10 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio grezzo in diossano:metanolo (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato gorgogliato nella soluzione di reazione per due minuti, quindi la reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 4,8 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 60% nel corso di 15 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 14-14,65 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 3,6 mg di composto **59** (15%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,71 (s, 1H), 8,19 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,16-2,92 (m, 9H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 606,41 (M+H).

### Composto di riferimento 60

[0289]



[0290] Ad una soluzione di anilina **2-6** (22 mg, 0,030 mmol, 1 eq) in THF (500 µl) è stato aggiunto bromuro di bromoacetile (2,7 µl, 0,031 mmol, 1,05 eq). Dopo 30 min, è stato aggiunto pirazolo (36 mg, 0,53 mmol, 18 eq). Dopo 20 min, la reazione è stata scaldata ad 80°C per 1,5 h, raffreddata a temperatura ambiente per 15 h, quindi scaldata ad 80°C per 4,5 h. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e la miscela grezza risultante essiccata sottovuoto.

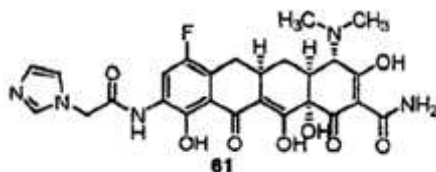
[0291] Il suddetto intermedio grezzo è stato trasferito in una fiala di plastica in acetonitrile (1,0 ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di fluoruro di idrogeno (50%, 200 µl). Dopo 20 h, la soluzione di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4 g in 20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati  
5 essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo.

[0292] Palladio su carbone (10%, 10 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio grezzo in diossano:metanolo (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato gorgogliato nella soluzione di reazione per due minuti e la reazione è stata agitata in  
10 un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:  
15 CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,0 ml (CH<sub>3</sub>CN al 10% in HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 60% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 8,8-10,2 min, sono state raccolte e liofilizzate. Il solido giallo risultante è stato purificato una seconda volta attraverso la purificazione mediante HPLC preparativa in fase  
20 inversa utilizzando la suddetta procedura con un gradiente nel corso di 20 min, con le frazioni con il PM desiderato che vengono eluite a 10,7-12,4 min che sono state raccolte e liofilizzate a dare 8,2 mg di **60** puro (50%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,19 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,33 (d, J=4,9 Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,16-2,90 (m, 9H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556,42 (M+H).

25

### Composto di riferimento 61

[0293]



[0294] Ad una soluzione di anilina 2-6 (23 mg, 0,032 mmol, 1 eq) in THF (500  $\mu$ l) è stato  
5 aggiunto bromuro di bromoacetile (2,9  $\mu$ l, 0,034 mmol, 1,05 eq). Dopo 30 min, è stato  
aggiunto imidazolo (32 mg, 0,47 mmol, 15 eq) e la soluzione è stata scaldata ad 80°C. Dopo  
2 h, la soluzione è stata raffreddata ed il solvente è stato rimosso sottovuoto.

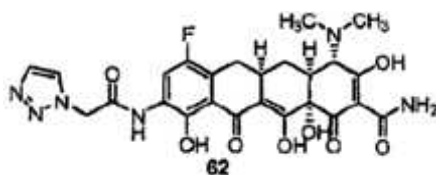
[0295] Il suddetto intermedio grezzo è stato trasferito in una fiala di plastica in diossano (1,2  
ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di fluoruro di idrogeno (50%, 200  $\mu$ l). Dopo  
10 1,5 h, la soluzione di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4 g in  
30 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo.

[0296] Palladio su carbone (10%, 8 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto  
intermedio grezzo in diossano:metanolo (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e  
15 svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato  
gorgogliato nella soluzione di reazione e la reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone)  
di idrogeno gassoso per 1,5 h. È stato aggiunto ulteriore catalizzatore al palladio e lo  
svuotamento ed il successivo riempimento con idrogeno sono stati eseguiti due volte ancora  
ad 1,5 h ed a 5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il  
20 catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC  
preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di  
autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20  
mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione:  
2,8 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 60% nel corso di 15

min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 7,0-7,8 min sono state raccolte e liofilizzate a dare 4,1 mg di **61** puro (23%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9,02 (s, 1H), 8,17 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,18-2,90 (m, 5 9H), 2,34-21,7 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556,45 (M+H).

### Composto di riferimento 62

[0297]

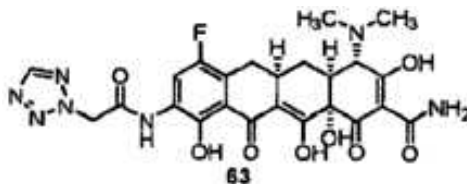


- [0298] Ad una soluzione di anilina **2-6** (20,2 mg, 0,027 mmol, 1 eq) in THF (500 µl) è stato  
10 aggiunto bromuro di bromoacetile (2,5 µl, 0,029 mmol, 1,05 eq). Dopo 30 min, è stato  
aggiunto 1H-1,2,3-triazolo (31 µl, 0,54 mmol, 20 eq) e la soluzione è stata scaldata ad 80°C.  
Dopo 17 h, sono stati aggiunti ulteriori 31 µl (20 eq) di 1H-1,2,3-triazolo e la soluzione è  
stata scaldata per 22 h. La soluzione è stata raffreddata ed il solvente è stato rimosso  
sottovuoto.
- 15 [0299] Il suddetto intermedio grezzo è stato trasferito in una fiala di plastica in diossano (1,0  
ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di fluoruro di idrogeno (50%, 200 µl). Dopo  
17 h, la soluzione di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4 g in  
20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo.
- 20 [0300] Palladio su carbone (10%, 7 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto  
intermedio grezzo in diossano:metanolo (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e  
svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato  
gorgogliato nella soluzione di reazione e la reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone)  
di idrogeno gassoso per 1,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per

rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 5 2,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 60% nel corso di 15 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 9,25-10,5 min sono state raccolte e liofilizzate. La purificazione è stata eseguita una seconda volta come sopra e le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 9,75-10,25 min, sono state raccolte e liofilizzate a 10 dare 1,5 mg di **62** puro (10%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,16-2,92 (m, 9H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 1H); MS (ESI) m/z 557,44 (M+H).

### Composto di riferimento 63

[0301]



15

[0302] Ad una soluzione di anilina **2-6** (16,7 mg, 0,023 mmol, 1 eq) in THF (500  $\mu$ l) è stato aggiunto bromuro di bromoacetile (2,0  $\mu$ l, 0,024 mmol, 1,05 eq). Dopo 20 min, è stata aggiunta una soluzione di tetrazolo (0,45M in CH<sub>3</sub>CN, 500  $\mu$ l, 0,23 mmol, 10 eq) e la soluzione è stata scaldata ad 80°C. Dopo 4 h, è stato aggiunto carbonato di potassio (35 mg, 20 0,25 mmol, 11 eq) e la reazione scaldata per 35 min. La soluzione è stata raffreddata e filtrata attraverso Celite ed il solvente è stato rimosso sottovuoto.

[0303] Il suddetto intermedio grezzo è stato trasferito in una fiala di plastica in diossano (1,0 ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di fluoruro di idrogeno (50%, 200  $\mu$ l). Dopo 18 h, la soluzione di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4 g in

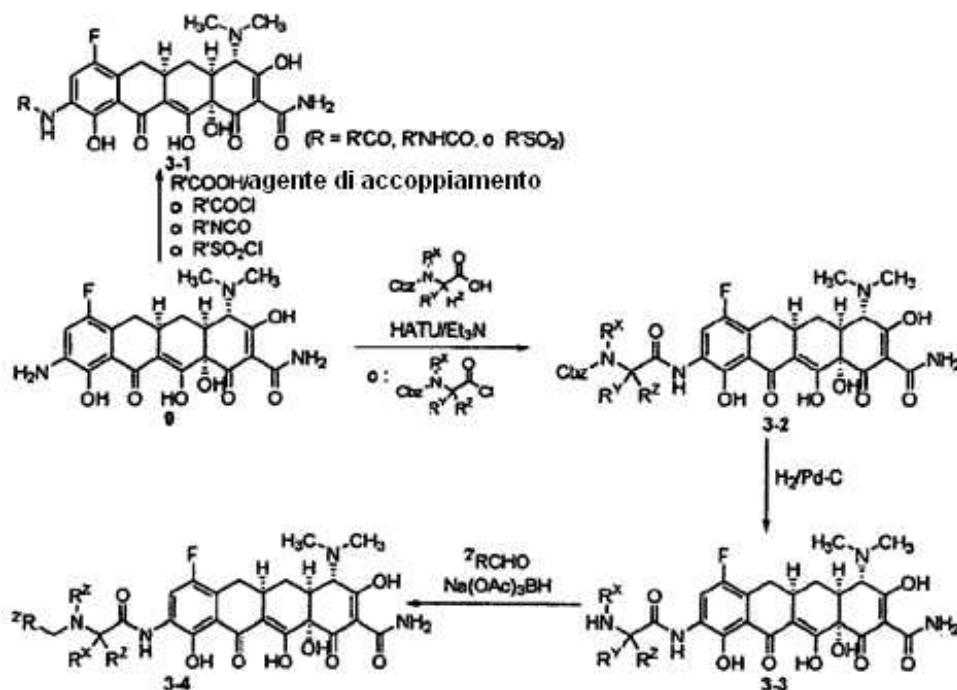
20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a dare il prodotto grezzo.

[0304] Palladio su carbone (10%, 7 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio grezzo in diossano:metanolo (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e  
5 svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato gorgogliato nella soluzione di reazione e la reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema  
10 di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,5 ml (CH<sub>3</sub>CN al 10% in HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 60% nel corso di 15 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 11,2-12,1 min, sono  
15 state raccolte e liofilizzate. La purificazione è stata eseguita una seconda volta come sopra con il gradiente esteso nel corso di 20 min. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 13,7-14,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 1,6 mg di **63** puro (13%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,78 (s, 1H), 8,14 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,17-2,81 (m, 9H), 2,36-2,16 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 1H), MS (ESI) m/z 558,43 (M+H).

20 **Esempio di riferimento 3. Sintesi di composti di riferimento di formula di struttura (A'), in cui X è idrogeno ed Y è -NH-C(O)-eterociclile, -NH-C(O)-eteroarile, -NH-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>0-1</sub>N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -NH-C(O)-carbociclile, -NH-C(O)-arile, -NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile, -NH-SO<sub>2</sub>-carbociclile, -NH-SO<sub>2</sub>-arile, -NH-SO<sub>2</sub>-eterociclile o -NH-SO<sub>2</sub>-eteroarile**

25 [0305]

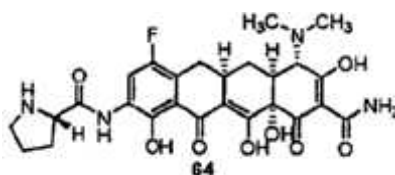
Schema 3



[0306] Nello schema 3, R' rappresenta eterociclile, eteroarile, carbociclile, arile, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile, o -[(C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>))<sub>0-1</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)]<sub>0-1</sub>; ed R<sup>2'</sup> rappresenta idrogeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchile, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)alchilen-carbociclile, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)alchilen-arile, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)alchilen-eteroarile, o -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)alchilen-eterociclile. Per certi composti di riferimento preparati mediante lo schema 3 e descritti sotto, R<sup>Z</sup> è idrogeno ed R<sup>X</sup> ed R<sup>Y</sup> vengono presi insieme agli atomi di carbonio e di azoto a cui essi sono legati per formare un eterociclile saturo a 4-7 termini facoltativamente sostituito. Sarà facilmente evidente a coloro che sono esperti nell'arte, tuttavia, che questo schema 3 sarà anche utile per sintetizzare composti in cui R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> ed R<sup>Z</sup> sono R<sup>B</sup>, R<sup>D</sup> ed R<sup>E</sup>, rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A'). I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 3.

#### Composto di riferimento 64

[0307]



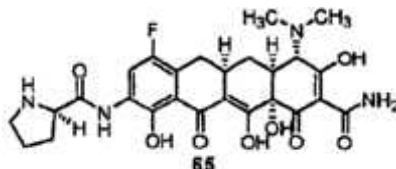
[0308] Ad una soluzione di anilina **9** (17,0 mg, 0,038 mmol, 1 eq) in DMF (200  $\mu$ l) è stato aggiunto cloruro dell'acido N-benzilossicarbonil-L-prolinico (1,0M in toluene, 57  $\mu$ l, 1,5 eq). Dopo 50 min, la miscela di reazione è stata diluita a 3 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e  
5 filtrata per rimuovere qualsiasi solido. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa della soluzione risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 20% nel corso di 25 min, quindi mantenuto al 100%  
10 per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 27,1-28,4 min, sono state raccolte e liofilizzate.

[0309] Palladio su carbone (10%, 10 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio in diossano:MeOH (1:3, 2,3 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. La soluzione di reazione è stata agitata in  
15 un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1,7 h, quindi è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. Metà del residuo risultante è stata purificata attraverso la purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:  
20 CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 1,8 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dallo 0% al 35% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 7,8-8,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 1,9 mg di composto **64** (30%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,16 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,48-3,33 (m,

2H), 3,18-2,95 (m, 9H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,34-2,05 (m, 5H), 1,70-1,60 (m, 1H); MS (ESI)  
m/z 545,38 (M+H).

### Composto di riferimento 65

[0310]



5

[0311] Ad una soluzione di anilina **9** (15,7 mg, 0,035 mmol, 1 eq) in DMF (200  $\mu$ l) è stato aggiunto cloruro dell'acido N-benzilossicarbonil-D-prolinico (1,0M in toluene, 53  $\mu$ l, 1,5 eq). Dopo 50 min, la reazione era completa. La miscela di reazione è stata diluita a 3 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e filtrata per rimuovere qualsiasi solido. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa della soluzione risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 15% all'80% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le

10

15 frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,95-8,10 min, sono state raccolte e liofilizzate.

[0312] Palladio su carbone (10%, 15 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio in diossano:MeOH (1:3, 2,3 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso e la reazione è stata agitata in un'atmosfera

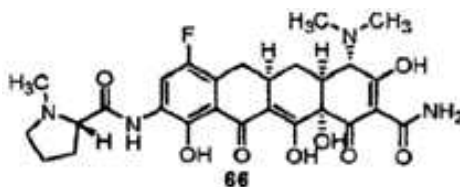
20

(pallone) di idrogeno gassoso per 1,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. Metà del residuo risultante è stata purificata attraverso la purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:

CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 1,8 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dallo 0% al 35% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 8,35-8,85 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 0,93 mg di composto **65** (24%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,17 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,18-2,90 (m, 9H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,34-2,05 (m, 5H), 1,70-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

### Composto di riferimento **66**

[0313]



10

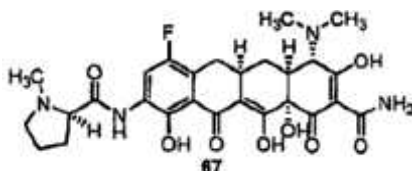
[0314] La seconda metà di **64** grezzo (0,012 mmol, 1,0 eq) è stata disciolta in DMF (500 µl) e formaldeide (soluzione acquosa al 37%, 5,3 µl, 0,072 mmol, 6 eq), trietilammina (5,0 µl, 0,036 mmol, 3 eq) e triacetossiboroidruo di sodio (8,4 mg, 0,039 mmol, 3,2 eq) sono stati aggiunti consecutivamente. Dopo 2 h, la miscela di reazione è stata diluita ad 1,8 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 1,8 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dallo 0% al 30% nel corso di 10 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 8,6-9,35 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare una miscela del composto desiderato ed un prodotto sovraformilato. La miscela del composto risultante è stata disciolta in una soluzione 4N di HCl acquoso (1,5 ml) ed agitata per 50 h, quindi liofilizzata a dare 1,0 mg del composto **66** desiderato (15%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,17 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,36 (t, J=8,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,73-2,68 (m,

20

1H), 2,35-2,10 (m, 5H), 1,70-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,38 (M+H).

### Composto di riferimento 67

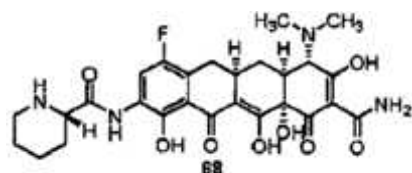
[0315]



- 5 [0316] La seconda metà di **65** grezzo (0,007 mmol, 1,0 eq) è stata disciolta in DMF (500  $\mu$ l) e formaldeide (soluzione acquosa al 37%, 3,1  $\mu$ l, 0,042 mmol, 6 eq) e TEA (3,0  $\mu$ l, 0,021 mmol, 3 eq) e triacetossiboroidruo di sodio (4 mg, 0,026 mmol, 2,6 eq) sono stati aggiunti consecutivamente. Dopo 2,2 h, la miscela di reazione è stata diluita ad 1,8 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di
- 10 autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,0 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dallo 0% al 30% nel corso di 10 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 8,9-9,6 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare una miscela del composto desiderato ed
- 15 un prodotto sovraformilato. La miscela del composto risultante è stata disciolta in una soluzione 6N di HCl acquoso ed agitata per 50 h, quindi liofilizzata a dare 1,5 mg del composto 67 desiderato (38%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,17 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,40 (M+H).

### 20 Composto di riferimento 68

[0317]

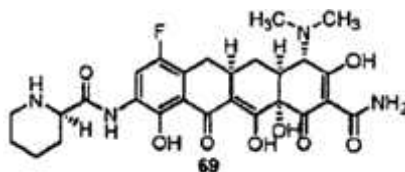


[0318] Ad una soluzione di acido (S)-(-)-1-Cbz-piperidincarbossilico (34,2 mg, 0,13 mmol, 3 eq) e (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,7,3,3-tetrametiluronio esafluoro-fosfato) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 eq) in DMF (200 µl) è stata aggiunta trietilammina (18 µl, 0,13 mmol, 3 eq). Dopo 30 min, è stata aggiunta anilina **9** (17,5 mg, 0,039 mmol, 1 eq). Dopo 16 h, la miscela di reazione è stata diluita a 3 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 15% al 70% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 9,07-10,0 min, sono state raccolte e liofilizzate. Palladio su carbone (10%, 4 mg) è stato aggiunto ad una soluzione di questa schiuma in diossano:MeOH (1:3, 1,2 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. La miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1,5 h, quindi è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R

[0319] [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,0 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dallo 0% al 35% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 8,15-8,58 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 0,75 mg di composto **68** (4%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,15 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 9H), 2,36-2,18 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 559,37 (M+H).

### Composto di riferimento 69

[0320]

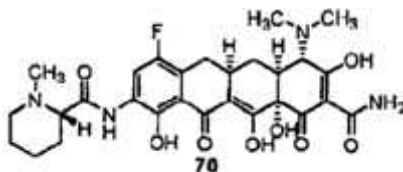


[0321] Ad una soluzione di acido (R)-(+)-1-Cbz-piperidincarbossilico (35,0 mg, 0,13 mmol,  
5 3 eq) e (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio esafluoro-fosfato) (50,0 mg,  
0,13 mol, 3 eq) in DMF (200  $\mu$ l) è stata aggiunta TEA (18  $\mu$ l, 0,13 mmol, 3 eq). Dopo 30  
min, è stata aggiunta anilina **9** (16,6 mg, 0,037 mmol, 1 eq). Dopo 16 h, la miscela di  
reazione è stata diluita a 3 ml con HCl 0,05N in H<sub>2</sub>O e purificata mediante HPLC  
preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una  
10 colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in  
acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in  
gradiente con B dal 10% al 50% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min;  
raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono  
eluite a 12,1-12,9 min, sono state raccolte e liofilizzate. Palladio su carbone (10%, 5 mg) è  
15 stato aggiunto ad una soluzione di questa schiuma in diossano:MeOH (1:3, 800  $\mu$ l). Il  
pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno  
gassoso. La miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso  
per 1,75 h, quindi è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e  
concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa  
20 dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una  
colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in  
acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,0 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in  
gradiente con B dallo 0% al 35% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min;  
raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono

eluite a 8,75-9,16 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 0,55 mg di composto **69** (3%):  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,16 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 9H), 2,38-2,18 (m, 3H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 559,38 (M+H).

## 5 Composto di riferimento **70**

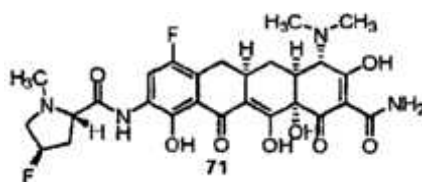
[0322]



Ad una soluzione del composto **68** (0,0138 mmol, 1 eq) in DMF (750 μl), sono stati aggiunti  
10 formaldeide (soluzione acquosa al 37%, 6,2 μl, 0,083 mmol, 6 eq), TEA (5,8 μl, 0,041  
mmol, 3 eq) e triacetossiboroidruo di sodio (11 mg, 0,051 mmol, 3,7 eq) consecutivamente.  
Dopo 17 h, la miscela di reazione è stata concentrata per rimuovere l'ammina ed è stato  
aggiunto HCl acquoso 6N (500 μl). Dopo 19 giorni, la soluzione di reazione è stata  
purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione  
15 Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 μ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron,  
solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,5 ml (HCl  
0,05N in acqua); gradiente: B dal 15% al 50% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni  
diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 5,75-6,2 min,  
sono state raccolte e liofilizzate a dare 2,4 mg del composto **70** desiderato (31%): <sup>1</sup>H-NMR  
20 (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,16 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,20-  
3,10 (m, 5H), 3,06-2,96 (m, 5H), 2,90 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,02-  
1,94 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H); MS (ESI) m/z 573,33 (M+H).

## Composto di riferimento **71**

[0323]

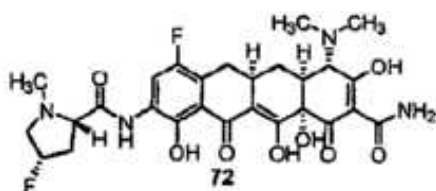


[0324] Al composto **9** (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 eq) in THF sono stati aggiunti Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 eq), (4R)-4-fluoro-1-metil-L-prolina (9,8 mg, 0,067 mmol, 1,5 eq) ed  
5 HATU (34,6 mg, 0,047 mmol, 2,0 eq). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore. L'analisi di LC-MS ha indicato che il materiale di partenza era stato consumato completamente. HCl/MeOH (1 ml, 4N) è stato aggiunto alla miscela a 0°C ed agitato per 2 min. La miscela è stata concentrata sottovuoto, il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa a dare il prodotto **71** (6,1 mg): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  
10 8,18 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J=51,6 Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,21-2,97 (m, 14 H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,1 (M+H).

I composti di riferimento **72** e **73** sono stati preparati in modo simile al composto **71** utilizzando i corrispondenti amminoacidi.

15 [0325]

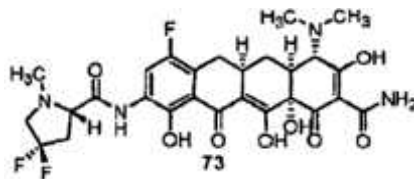
#### Composto di riferimento 72



[0326] Preparato in modo simile al composto **71**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,16 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J=51,2 Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H),  
20 3,67-3,54 (m, 1H), 3,24-2,96 (m, 13H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,1 (M+H).

#### Composto di riferimento 73

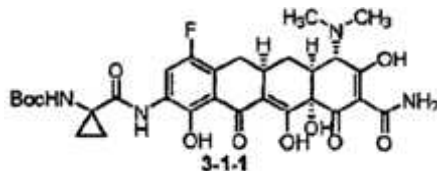
[0327]



[0328] Preparato in modo simile al composto **71**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,18 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,25-2,73 (m, 12 H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H); MS (FSI)  $m/z$  595,3 (M+H).

### Composto di preparazione 3-1-1

[0329]



10 Acido 1-(Bocammino)ciclopropancarbossilico (67,4 mg, 0,335 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (127 mg, 0,335 mmol) e trietilammina (0,078 ml, 0,56 mmol) sono stati agitati in DMF (1 ml) per 30 min. È stato aggiunto il composto **9** (50 mg, 0,112 mmol). Dopo aver agitato per una notte, la miscela di reazione è stata purificata direttamente mediante purificazione tramite HPLC preparativa in

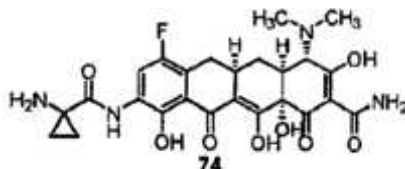
15 fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N, solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , eluizione in gradiente con B dallo 0% al 50% nel corso di 10 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate. Il materiale è stato ripurificato mediante purificazione tramite HPLC preparativa in

20 fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N, solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , eluizione in gradiente con B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni

diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate. Questo ha dato 42 mg di composto **3-1-1** (59%, puro a ~80%) che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione: MS (ESI) m/z 631,41 (M+H).

#### Composto di riferimento 74

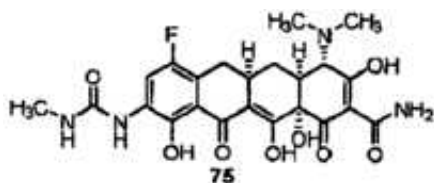
5 [0330]



[0331] Il composto **3-1-1** (42 mg, 0,067 mmol, puro a ~80%) è stato agitato in HCl 4M in 1,4-diossano (5 ml) per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta ed è stata purificata mediante purificazione tramite HPLC preparativa in fase inversa  
10 su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N, solvente B: CH<sub>3</sub>CN, eluizione in gradiente con B dallo 0% al 50% nel corso di 10 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate. Il materiale è stato disciolto in MeOH (1 ml) e la soluzione è stata aggiunta goccia a goccia ad etere dietilico in  
15 agitazione vigorosa (200 ml). Il solido risultante è stato raccolto mediante filtrazione su uno strato di Celite. Questo è stato lavato con etere dietilico (3 volte) ed il solido è stato disciolto in MeOH e concentrato a pressione ridotta. Il materiale è stato liofilizzato, dando 25,8 mg di composto **74**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD con 1 goccia di DCl) 8,00 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,20-2,85 (m, 9H), 2,36-2,06 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H);  
20 MS (ESI) m/z 531,33 (M+H).

#### Composto di riferimento 75

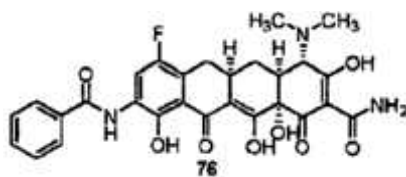
[0332]



[0333] Ad una sospensione in diclorometano (5 ml) del composto **9** (0,260 g, 0,50 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente è stata aggiunta trietilammina (0,139 ml, 1,00 mmol, 2,0 eq). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente finché non si è formata una soluzione  
5 limpida. Isocianato di metile (89,4 µl, 1,50 mmol, 3,0 eq) è stato aggiunto alla miscela di reazione goccia a goccia. La reazione è stata fatta agitare a 25°C per 1 h. Ulteriore isocianato di metile (45 µl, 0,75 mmol, 1,5 eq) è stato aggiunto ed agitato per una notte. L'LC-MS indica che vi è ancora materiale di partenza presente. Il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare **75** grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC su una  
10 colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N, solvente B: CH<sub>3</sub>CN, campione in 2,0 ml (HCl 0,05N), eluizione in gradiente con B dal 15% al 65% nel corso di 15 min, raccolta delle frazioni diretta dalla massa] a dare il prodotto 75 desiderato come solido giallo (80 mg, 31,7%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,12 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,13-2,93 (m, 3H), 2,77 (s, 3H),  
15 2,27-2,15 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 505,41 (M+H).

#### Composto di riferimento 76

[0334]



[0335] Al composto **9** (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 eq) in THF sono stati aggiunti Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 eq) e 0,1 ml di soluzione di cloruro di benzoile (54 µl in 1 ml di THF, 0,047 mmol, 1,05 eq). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. L'analisi di LC-MS ha indicato che il materiale di partenza era stato completamente

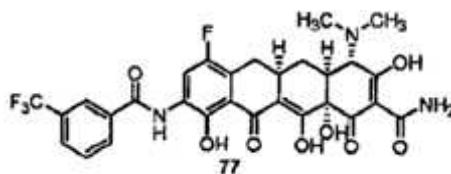
consumato. HCl/MeOH (1 ml, 4N) è stato aggiunto alla miscela a 0°C ed agitato per 2 min.

La miscela è stata concentrata sottovuoto, il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa a dare il prodotto **76** (5,5 mg): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,23 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,66-7,54 (m, 3H), 4,11 (s, 1H), 3,21-2,90 (m, 9H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

I composti di riferimento **77-83** sono stati preparati in modo simile al composto **76** utilizzando i corrispondenti cloruri dell'acido.

#### Composto di riferimento 77

[0336]

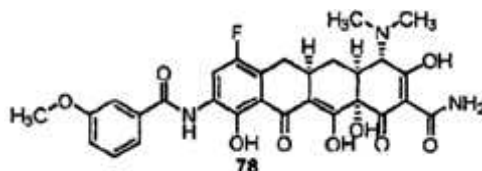


10

[0337] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,21-2,89 (m, 9H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H); MS (EST) m/z 620,1 (M+H).

#### Composto di riferimento 78

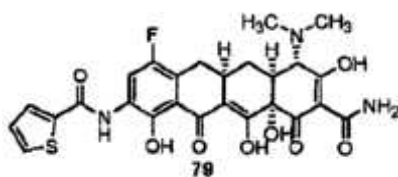
15 [0338]



[0339] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,10 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12-2,86 (m, 9H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 582,1 (M+H).

20 **Composto di riferimento 79**

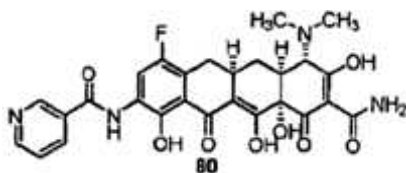
[0340]



[0341]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,12 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,20-2,98 (m, 9H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  558,1 (M+H).

5 **Composto di riferimento 80**

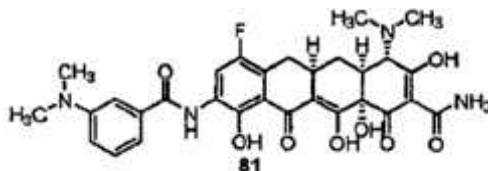
[0342]



[0343]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9,34 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 2H), 8,20-8,15 (m, 2H), 10 4,07 (s, 1H), 3,27-2,94 (m, 9H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  553,1 (M+H).

**Composto di riferimento 81**

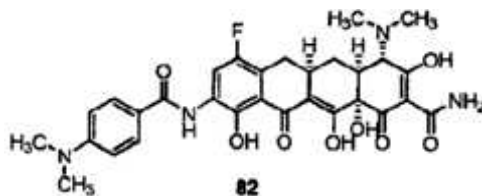
[0344]



15 [0345]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,13-8,06 (m, 2H), 7,98 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,26 (s, 6H), 3,14-2,83 (m, 9H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  595,1 (M+H).

**Composto di riferimento 82**

[0346]

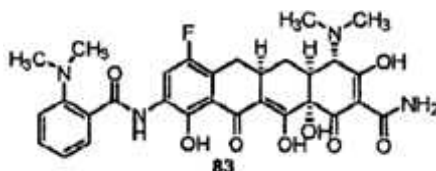


20

[0347]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,08 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,19 (s, 6H), 3,12-2,88 (m, 9H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  595,1 (M+H).

### Composto di riferimento 83

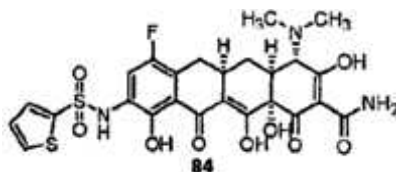
5 [0348]



[0349]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,19-8,14 (m, 2H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,21-2,96 (m, 9H), 2,41-1,98 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  595,0 (M+H).

10 Composto di riferimento 84

[0350]



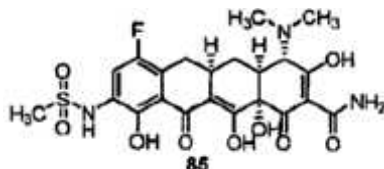
[0351] Al composto 9 (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 eq) in THF sono stati aggiunti DIEA (11,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 eq) e 2-tiofensolfonilcloruro (12,2 mg, 0,067 mmol, 1,5 eq). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore. L'analisi di LC-MS ha indicato che il materiale di partenza era stato completamente consumato. HCl/MeOH (1 ml, 4N) è stato aggiunto alla miscela a  $0^\circ\text{C}$  ed agitato per 2 min. La miscela è stata concentrata sottovuoto, il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa a dare il composto 84 (2,0 mg):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,75 (dd,  $J=5,2, 1,2$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J=4,4$  Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,11-2,92 (m, 9H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  593,9 (M+H).

I composti 85-87 sono stati preparati in modo simile al composto 84 utilizzando i

corrispondenti solfonilcloruri.

**Composto di riferimento 85**

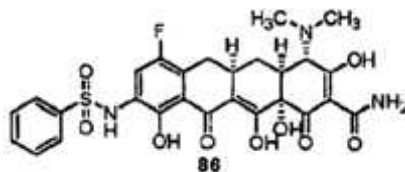
[0352]



- 5 [0353] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,44 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,21-2,90 (m, 12 H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 526,1 (M+H).

**Composto di riferimento 86**

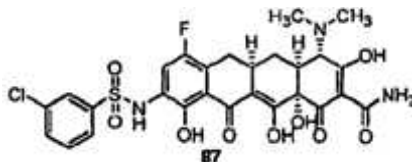
[0354]



- 10 [0355] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,82 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,58-7,46 (m, 4H), 4,07 (s, 1H), 3,10-2,92 (m, 9H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

**Composto di riferimento 87**

[0356]

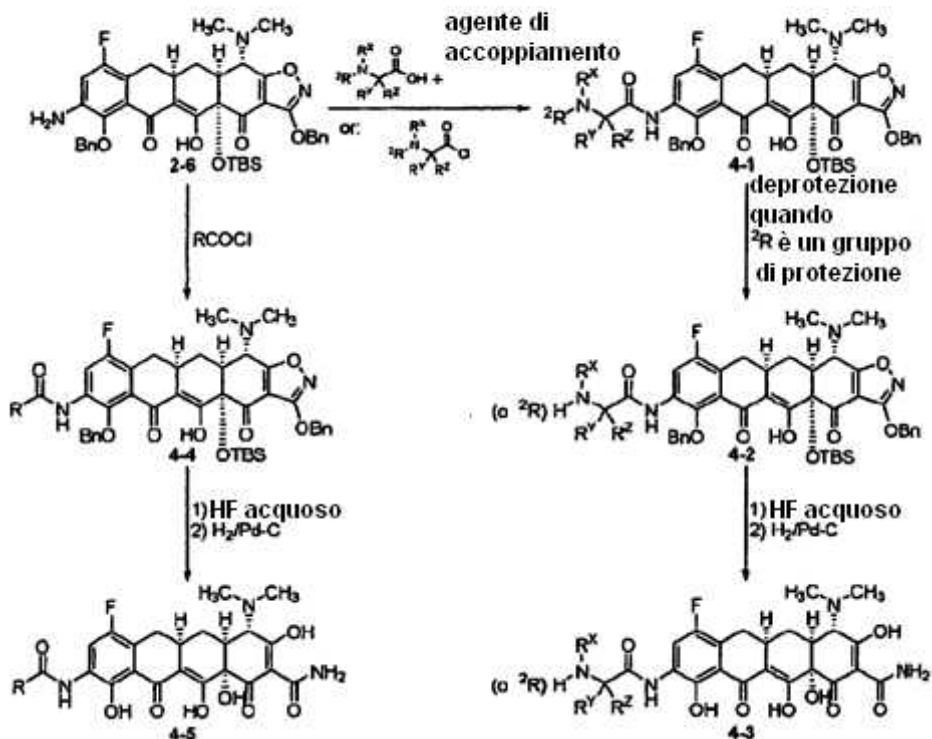


- 15 [0357] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,72 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,03-2,82 (m, 9H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 622,1 (M+H).

**Esempio di riferimento 4. Sintesi di composti di riferimento di formula di struttura (I), in cui X è idrogeno ed Y è -NH-C(O)-eterociclice o -NH-C(O)-eteroarile**

- 20 [0358]

Schema 4

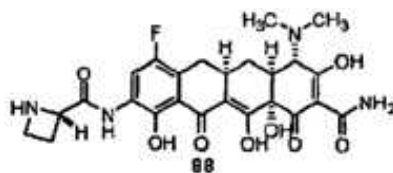


[0359] Nello schema 4, R rappresenta eteroarile ed  $\text{R}^2$  è  $\text{R}^{\text{A}}$  come definito nella formula di struttura (A'). Per certi composti preparati mediante lo schema 4 e descritti sotto,  $\text{R}^{\text{Z}}$  è idrogeno ed  $\text{R}^{\text{X}}$  ed  $\text{R}^{\text{Y}}$  vengono presi insieme agli atomi di carbonio e di azoto a cui essi sono  
5 rispettivamente legati per formare un eterociclile saturo a 4-7 termini facoltativamente sostituito. Sarà facilmente evidente a coloro che sono esperti nell'arte, tuttavia, che questo schema 4 sarà anche utile per sintetizzare composti in cui  $\text{R}^{\text{X}}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}}$  ed  $\text{R}^{\text{Z}}$  sono  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{D}}$  ed  $\text{R}^{\text{E}}$ , rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A').

[0360] I seguenti composti di riferimento sono stati preparati secondo lo schema 4.

10 **Composto di riferimento 88**

[0361]



[0362] Ad una sospensione di acido 1-Fmoc-L-azetidina-2-carbossilico (135 mg, 0,42 mmol, 2,9 eq) e (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio esafluoro-fosfato) (164 mg, 0,43 mol, 3 eq) in THF (1,5 ml) è stata aggiunta trietilammina (60 µl, 0,43 mmol, 3 eq). Dopo 30 min, è stata aggiunta anilina **2-6** (106 mg, 0,14 mmol, 1 eq). Dopo 18 h, la miscela  
5 di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. L'HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 3 x 2,0 ml (CH<sub>2</sub>CN), gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 15 min; raccolta  
10 delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 10,35-12,0 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 131 mg di una polvere gialla.

[0363] Ad una soluzione del suddetto intermedio in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) è stata aggiunta piperidina (500 µl). Dopo 30 min, la soluzione di reazione è stata versata in tampone fosfato acquoso a pH 7 ed estratta con EtOAc (3 x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati  
15 essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a pressione ridotta. La purificazione dell'olio grezzo risultante mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice (Silicycle, 5 g, EtOAc dallo 0% al 5% al 10% al 50% in gradiente di esano) ha fornito 47,6 mg dell'intermedio.

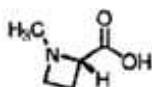
[0364] Metà del suddetto intermedio (24 mg) è stata disciolta in acetonitrile (1 ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di HF (50%, 200 µl). Dopo 18,5 h, la soluzione di reazione  
20 è stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,5 g in 20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a pressione ridotta.

[0365] Palladio su carbone (10%, 12,5 mg) è stato aggiunto ad una soluzione del suddetto intermedio in diossano:MeOH (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e  
25 svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato

gorgogliato nella soluzione di reazione per tre minuti e la miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 4,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN, volume di iniezione: 3,0 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dallo 0% al 30% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 9,8-11,25 min, sono state raccolte e liofilizzate. La polvere non pura risultante è stata purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa come sopra con eluizione in gradiente con B dal 15% al 50% nel corso di 12 minuti, quindi mantenuto al 100% per 3 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,5-8,0 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 2,0 mg di composto **88** (5%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,89 (m, 10H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 531,30 (M+H).

#### Acido N-metil-L-azetidina-2-carbossilico

[0366]



20

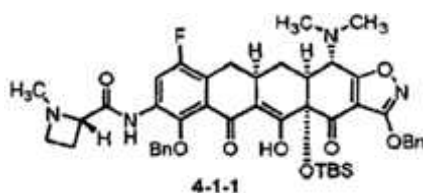
[0367] Ad una sospensione di acido L-azetidina-2-carbossilico (290 mg, 2,87 mmol, 1 eq) in MeOH (3,6 ml) è stata aggiunta una soluzione di formaldeide acquosa (37%, 235 µl, 3,15 mmol, 1,1 eq) e palladio su carbone (10%, 76 mg). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. La reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 19 h ed è stata filtrata attraverso Celite per

25

rimuovere il catalizzatore al palladio. La soluzione risultante è stata concentrata a pressione ridotta, concentrata da toluene tre volte ed essiccata sottovuoto a dare acido N-metil-L-azetidid-2-carbossilico:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4,50 (t,  $J=9,5$  Hz, 1H), 3,96 (dt,  $J=4,3, 9,8$  Hz, 1H), 3,81 (q,  $J=9,8$  Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 5 1H).

### Composto di preparazione 4-1-1

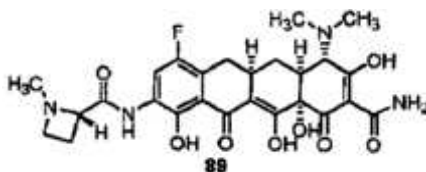
[0368]



[0369] Ad una sospensione di anilina 2-6 (302 mg, 0,408 mmol, 1 eq) ed acido N-metil-L-azetidid-2-carbossilico (148 mg, 1,28 mmol, 3,1 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) sono stati aggiunti O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (395 mg, 1,23 mmol, 3 eq) e DIEA (285  $\mu\text{l}$ , 1,64 mmol, 4 eq). Dopo 16,5 h, la soluzione arancione risultante è stata concentrata a pressione ridotta e purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 15 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  allo 0,1%; solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  allo 0,1%; volume di iniezione: 4 x 2,5-3,0 ml ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); gradiente: B dal 50% al 90% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Due serie di frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 4,6-6,5 min ed a 6,5-9,4 min, sono state raccolte separatamente e liofilizzate a dare 147 mg di 4-1-1 (43%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 16,04 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 4,99 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 4,90 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,96 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 3,54 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,58-2,36 (m, 10H), 2,23-2,06 (m, 4H), 0,81 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,11 (s, 3H); MS (ES1) m/z 837,37 (M+H).

### Composto di riferimento 89

[0370]



[0371] Ad una soluzione di **4-1-1** (147 mg, 0,175 mmol, 1 eq) in diossano (3,5 ml) è stata  
5 aggiunta una soluzione acquosa di HF (50%, 750 µl). Dopo 4 h, la soluzione di reazione è  
stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (9 g in 90 ml) ed estratta con EtOAc (2 x  
50 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a  
pressione ridotta a dare 128,4 mg di una schiuma gialla grezza.

[0372] Il prodotto di deprotezione con HF (144 mg, 0,199 mmol, 1 eq) è stato disciolto in  
10 diossano:MeOH (1:1,4 ml) ed è stato aggiunto palladio su carbone (10%, 43,5 mg). Il  
pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno  
gassoso. Idrogeno gassoso è stato gorgogliato nella soluzione di reazione per tre minuti e la  
miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 3,25 h.  
La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al  
15 palladio e concentrata a pressione ridotta. L'HPLC preparativa in fase inversa di quest'olio è  
stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx  
10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:  
CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2 x 3,2 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 10% al 35%  
nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM  
20 desiderato, che vengono eluite a 6,10-8,40 min ed a 6,9-9,4 min, rispettivamente per  
ciascuna corsa, sono state combinate. Il pH della soluzione a 0°C è stato regolato (da pH 1,8  
a pH 7,4) attraverso l'aggiunta goccia a goccia di una soluzione acquosa 0,5M di NaOH  
(approssimativamente 7,8 ml) e monitoraggio attento con un pHmetro elettronico. La  
soluzione acquosa è stata estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 60 ml) e gli strati organici combinati sono

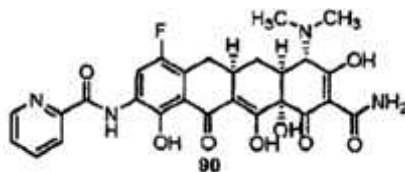
stati essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrati e concentrati a pressione ridotta a dare 79,7 mg di composto **89** come base libera (0,146 mmol, 73%). Questo solido giallo è stato disciolto in MeOH (3 ml) ed è stato aggiunto  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (19  $\mu\text{l}$ , 0,292 mmol, 2 eq). La soluzione è stata concentrata a pressione ridotta, essiccata sottovuoto e liofilizzata da acqua a dare 105 mg di **89** come sale dimesilato.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,22 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 5,16 (t,  $J=8,6$  Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,17-2,85 (m, 10H), 2,68 (s, 6H, H mesilato), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  545,18 (M+H).

### Procedure generali per la preparazione dei composti di riferimento 90-94

[0373] Ad una soluzione di anilina **2-6** (1 eq) in THF (0,05-0,09M) è stato aggiunto un cloruro dell'acido (3 eq). La soluzione di reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata a pressione ridotta. L'olio risultante è stato disciolto in diossano (1 ml) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa di HF (50%, 200  $\mu\text{l}$ ). Dopo il completamento, la reazione è stata versata in una soluzione acquosa di  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (2,6 g in 30 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrati e concentrati a pressione ridotta. Palladio su carbone (10%) è stato aggiunto ad una soluzione di quest'olio grezzo in diossano:MeOH (1:1, 1 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso e quindi la soluzione è stata degassata con gorgogliamento di idrogeno per 2 min. La reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. I prodotti grezzi sono stati purificati mediante HPLC preparativa in fase inversa.

### Composto di riferimento 90

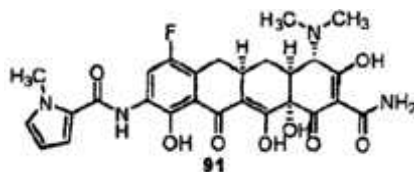
[0374]



[0375] Preparato mediante la suddetta procedura generale con i seguenti reagenti: anilina 2-6 (21,1 mg, 0,028 mmol, 1 eq), picolinoilcloruro cloridrato (15,8 mg, 0,088, 3 eq), con trietilammina (11,7  $\mu$ l, 0,084 mmol, 3 eq) e Pd-C al 10% (10 mg), hanno dato un olio grezzo. L'HPLC preparativa in fase inversa del prodotto grezzo è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,5 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 10% al 60% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 14,8-16,4 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 5,8 mg del composto 90 desiderato (37%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,73-8,69 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,29-2,92 (m, 9H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 553,27 (M+H).

#### Composto di riferimento 91

[0376]



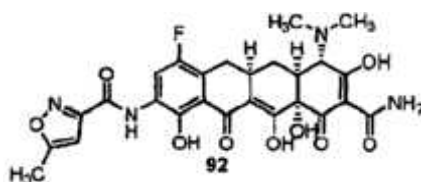
15

[0377] Preparato mediante la suddetta procedura generale con i seguenti reagenti: anilina 2-6 (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 eq), 1-metilpirrol-2-carbonil cloruro (22 mg, 0,15 mmol, 3 eq) e Pd-C al 10% (10 mg). L'HPLC preparativa in fase inversa del prodotto grezzo è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 2,0 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 20% al 70% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate e ripurificate attraverso lo stesso sistema con il gradiente: B dal 10% al 60% nel corso di 20 min. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a

15,5-16,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 2,5 mg del composto **91** desiderato (11%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,20 (d,  $J=11,6$  Hz, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,19-2,90 (m, 9H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  555,32 (M+H).

## 5 Composto di riferimento **92**

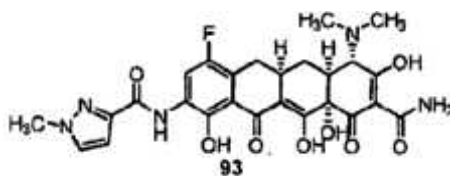
[0378]



[0379] Preparato mediante la suddetta procedura generale con i seguenti reagenti: anilina **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 eq), 5-metilisossazol-3-carbonilcloruro (19,0 mg, 0,13 mmol, 3 eq) e Pd-C al 10% (10 mg). L'HPLC preparativa in fase inversa del prodotto grezzo è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volume di iniezione: 2,8 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 10% al 60% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 14,5-15,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 4,0 mg del composto **92** desiderato (17%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,32 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,90 (m, 9H), 2,52 (s, 3H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  557,26 (M+H).

## Composto di riferimento **93**

20 [0380]

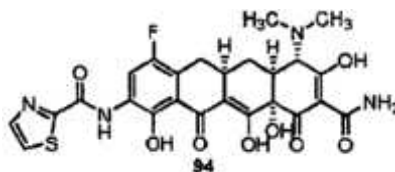


[0381] Preparato mediante la suddetta procedura generale con i seguenti reagenti: anilina **2-**

6 (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 eq), 1-metil-1H-pirazol-3-carbonilcloruro (16,8 mg, 0,12 mmol, 3 eq) e Pd-C al 10% (20 mg). L'HPLC preparativa in fase inversa del prodotto grezzo è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,2 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 10% al 60% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 12,5-14,5 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 11,2 mg del composto **93** desiderato (49%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,38 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,16-2,90 (m, 9H), 2,31-2,16 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556,31 (M+H).

#### Composto di riferimento **94**

[0382]

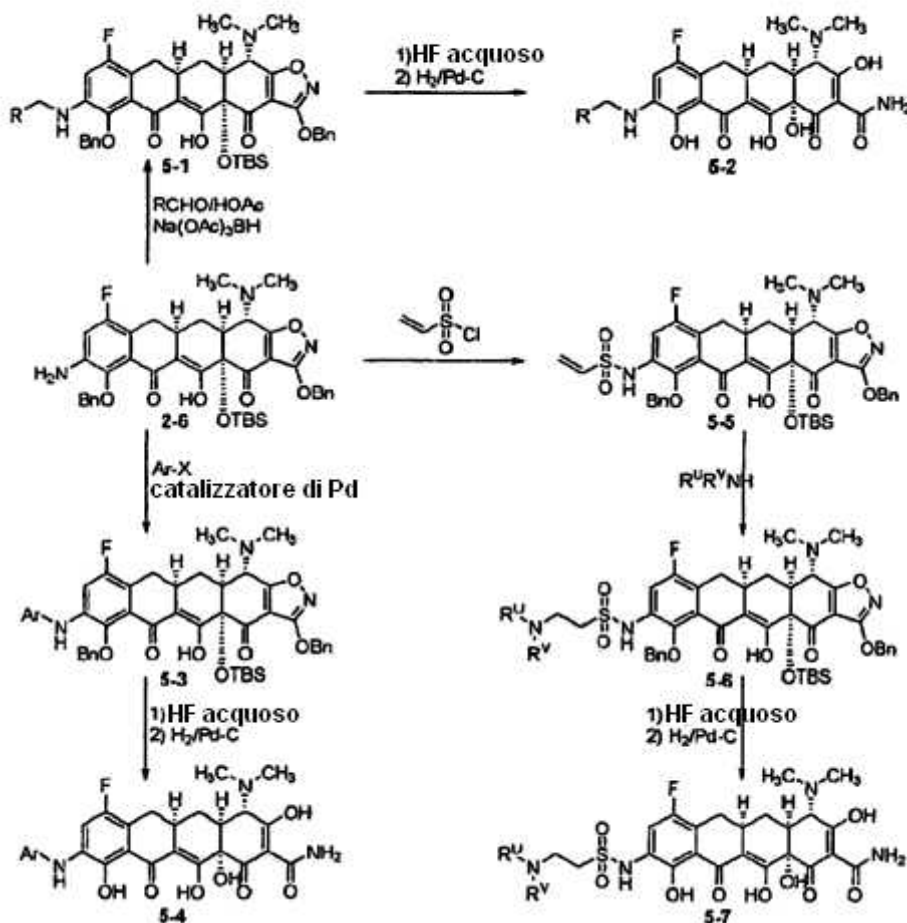


[0383] Preparato mediante la suddetta procedura generale con i seguenti reagenti: anilina-  
6 (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 eq), 1,3-tiazol-2-carbonil cloruro (17,8 mg, 0,12 mmol, 3 eq) e  
Pd-C al 10% (15 mg). L'HPLC preparativa in fase inversa del prodotto grezzo è stata  
eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10  $\mu$   
RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B:  
CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 3,2 ml (HCl 0,05N in acqua); gradiente: B dal 10% al 60% nel  
corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM  
desiderato, che vengono eluite a 14,6-17,0 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 5,4  
mg del composto **94** desiderato (23%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,38 (d, J=11,0 Hz,  
1H), 8,02 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 9H), 2,34-  
2,17 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

Esempio di riferimento 5. Sintesi di composti di riferimento di formula di struttura (A'), in cui Y è  $-N(R^A)(R^B)$  o  $-NH-SO_2-(CH_2)_2-N(R^A)(R^B)$

[0384]

Schema 5

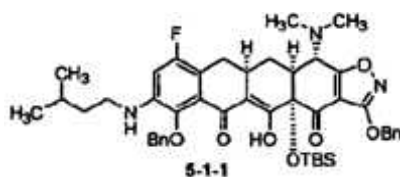


5 [0385] Nello schema 5, R rappresenta  $-(C_1-C_6)$ alchile,  $-(C_0-C_5)$ alchilen-carbociclice,  $-(C_0-C_5)$ alchilen-arile,  $-(C_0-C_5)$ alchilen-eterociclice,  $-(C_0-C_5)$ alchilen-eteroarile,  $-(C_1-C_3)$ alchilen- $N(R^A)(R^B)$ ; Ar rappresenta un gruppo arile o eteroarile; ed R<sup>U</sup> ed R<sup>V</sup> sono R<sup>A</sup> ed R<sup>B</sup>, rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A').

[0386] I seguenti composti di riferimento sono stati preparati secondo lo schema 5.

10 **Composto di riferimento 5-1-1**

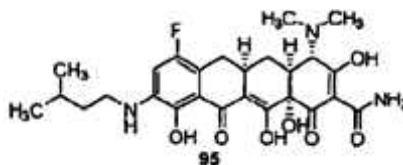
[0387]



[0388] Il composto 2-6 (150 mg, 0,203 mmol, 1,0 eq) è stato disciolto in 1,2-dicloroetano (3 ml). Sono stati aggiunti HOAc (58,1  $\mu$ l, 1,01 mmol, 5 eq) ed isovaleraldeide (32,9  $\mu$ l, 0,304 mmol, 1,5 eq). La miscela è stata agitata per 1 h. È stato aggiunto Na(OAc)<sub>3</sub>BH (129 mg, 0,609 mmol, 3,0 eq) e la miscela risultante è stata agitata per un'altra ora. La miscela è stata lavata con H<sub>2</sub>O (10 ml) e concentrata a dare 5-1-1 grezzo (250 mg), che è stato utilizzato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione: MS (ESI) m/z 810,59 (M+H).

#### Composto di riferimento 95

[0389]



10

[0390] HF acquoso (0,3 ml, 48-50%) è stato aggiunto ad una soluzione in CH<sub>3</sub>CN (1,5 ml) di 5-1-1 (250 mg grezzi) in una fiala di plastica a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 18 h. La miscela risultante è stata versata in una soluzione acquosa (10 ml) di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2 g). La soluzione è stata estratta con EtOAc (3 x 15 ml). Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati su solfato di sodio e concentrati a dare l'intermedio grezzo (155 mg).

15

[0391] Pd-C al 10% (20 mg) è stato aggiunto ad una soluzione di diossano/MeOH (4 ml, 1:1) del suddetto intermedio grezzo. È stato anche aggiunto HCl/MeOH (0,5 ml, 0,5N). La miscela di reazione è stata agitata sotto H<sub>2</sub> (pallone) a 25°C per 2 h e filtrata attraverso uno strato di Celite. Il filtrato è stato concentrato a dare 144 mg di prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC su una colonna Polymerx 10  $\mu$  RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N, solvente B: CH<sub>3</sub>CN, campione in 2,0 ml (HCl 0,05N), eluizione in gradiente con B dal 10% al 100% nel corso di 15 min, raccolta

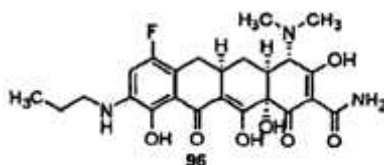
20

delle frazioni diretta dalla massa] a dare il prodotto **95** desiderato come solido giallo (82 mg, 78%, 2 passaggi):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,44 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,21-2,97 (m, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,29-2,22 (nm, 1H), 1,79-1,59 (m, 4H), 0,98 (d,  $J=6,4$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  518,43 (M+H).

- 5 [0392] I composti di riferimento **96-101** sono stati preparati in modo simile al composto di riferimento **95** utilizzando le aldeidi corrispondenti nel passaggio di alchilazione riduttiva.

#### Composto di riferimento 96

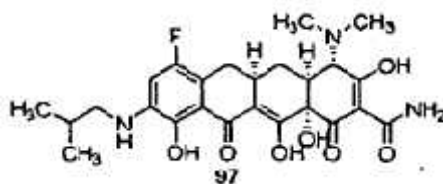
[0393]



- 10 [0394]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,39 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,34 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,21-2,95 (m, 3H), 2,35 (t,  $J=13,7$  Hz, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,05 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  490,32 (M+H).

#### Composto di riferimento 97

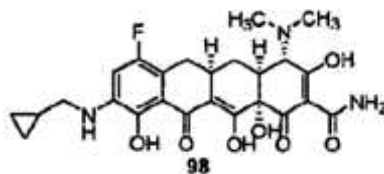
- 15 [0395]



- [0396]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,34 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,34 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,24-2,95 (m, 11H), 2,33 (t,  $J=13,7$  Hz, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,08 (d,  $J=6,9$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  504,46 (M+H).

#### Composto di riferimento 98

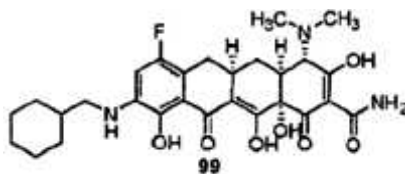
[0397]



[0398] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,43 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,28-2,95 (m, 11H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 1H), 0,74-0,68 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H); MS (ESI) m/z 502,40 (M+H).

#### Composto di riferimento 99

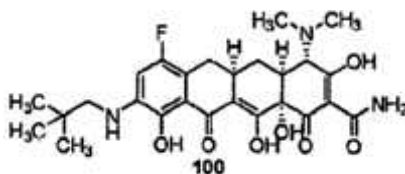
[0399]



[0400] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6,97-6,89 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,14-2,92 (m, 11H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,89-1,59 (m, 7 H), 1,38-1,20 (m, 3H), 1,11-1,00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 544,50 (M+H).

#### Composto di riferimento 100

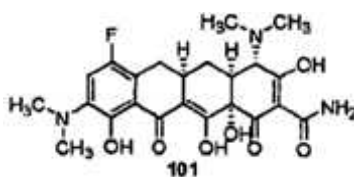
[0401]



[0402] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6,83 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,11-2,93 (m, 5H), 2,27-2,14 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI) m/z 518,48 (M+H).

#### Composto di riferimento 101

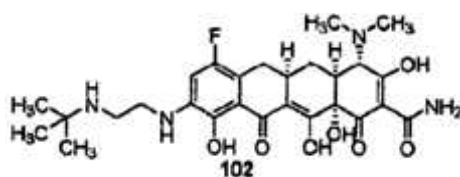
[0403]



[0404]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,46-7,42 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 476,29 (M+H).

5 **Composto di riferimento 102**

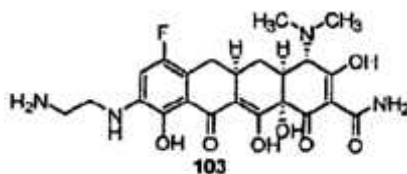
[0405]



[0406] Preparato in modo simile a **95** utilizzando  $\text{tBuN}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CHO}$ :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,72 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,14-2,92 (m, 3H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), MS (ESI) m/z 547,51 (M+H).

**Composto di riferimento 103**

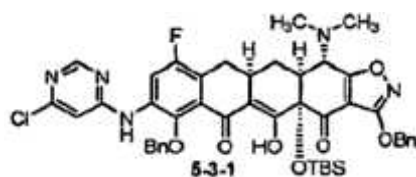
[0407]



15 [0408] Il composto **103** è stato anche isolato dalla preparazione di **102**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,71 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,47 (t,  $J=6,0$  Hz, 2H), 3,17 (t,  $J=6,0$  Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,13-2,92 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 491,42 (M+H).

**Composto di preparazione 5-3-1**

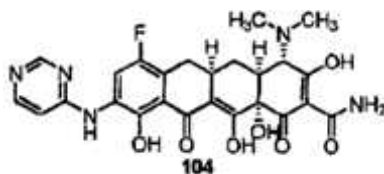
20 [0409]



[0410] Un recipiente contenente anilina 2-6 (18,2 mg, 0,024 mmol, 1 eq), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3,0 mg, 0,0033 mmol, 0,13 eq), Xantphos (3,4 mg, 0,0059 mmol, 0,25 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (40 mg, 0,188 mmol, 7,8 eq) e 4,6-dicloropirimidina (6,5 mg, 0,044 mmol, 1,8 eq) è stato svuotato e riempito di nuovo con azoto gassoso tre volte. È stato aggiunto diossano (500 µl) e la miscela di reazione è stata vigorosamente agitata e scaldata ad 80°C per 4,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata a pressione ridotta. L'HPLC preparativa in fase inversa dell'olio giallo risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 1,8 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 9,2-9,8 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 7,5 mg di composto 5-3-1 (37%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 8H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,97 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 8H), 2,16 (d, J=14,6 Hz, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 852,57 (M+H).

#### Composto di riferimento 104

20 [0411]

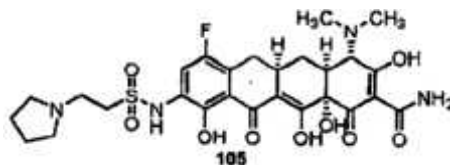


[0412] Ad una soluzione di 5-3-1 (7,5 mg, 0,0088 mmol, 1 eq) in diossano (1,4 ml) è stata

aggiunta una soluzione acquosa di HF (50%, 200 µl). Dopo 15,5 h, la soluzione di reazione è stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4 g in 20 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a pressione ridotta. Palladio su carbone (10%, 10 mg) è stato aggiunto ad una soluzione di quest'olio in diossano:MeOH (1:1, ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso. Idrogeno gassoso è stato gorgogliato nella soluzione di reazione per tre minuti e la miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 2,5 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione 2,0 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dal 10% al 50% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,90-7,80 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 2,2 mg di **104** (48%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,83 (s, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 8,18-8,05 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 9H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 526,31 (M+H).

#### Composto di riferimento 105

20 [0413]



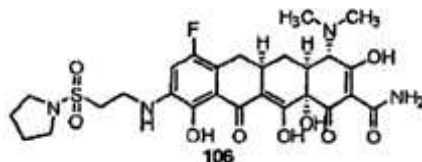
[0414] Ad una soluzione di anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 eq) in 1,2-dicloroetano (500 µl) è stata aggiunta piridina (16,3 µl, 0,20 mmol, 5 eq) e 2-cloroetansolfonilcloruro (21 µl, 0,20 mmol, 5 eq). Il recipiente di reazione è stato sigillato e scaldato a 45°C. Dopo un'ora, la

reazione era un gel solido giallo e sono stati aggiunti altri 500 µl di 1,2-dicloroetano per formare una sospensione e la reazione è stata sigillata e scaldata a 45°C. Dopo 18,5 h, è stata aggiunta pirrolidina (68 µl, 0,82 mmol, 20 eq) e la reazione scaldata a 45°C per 2,5 h. La soluzione è stata versata in tampone fosfato acquoso a pH 7 (8 ml) ed estratta con EtOAc (2  
5 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a pressione ridotta. Ad una soluzione di quest'olio grezzo in CH<sub>3</sub>CN (1,8 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa di HF (50%, 300 µl). Dopo 15 h, la soluzione di reazione è stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3,6 g in 30 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 15  
10 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrati e concentrati a pressione ridotta. Palladio su carbone (10%, 8,4 mg) è stato aggiunto ad una soluzione di quest'olio in diossano:MeOH (1:1, 1,2 ml). Il pallone è stato munito di un setto e svuotato e riempito di nuovo tre volte con idrogeno gassoso e la miscela di reazione è stata agitata in un'atmosfera (pallone) di idrogeno gassoso per 1,5 h. Sono stati aggiunti altri 10 mg di catalizzatore al palladio e la reazione è stata svuotata e riempita di nuovo con idrogeno  
15 gassoso come prima. Dopo 6 h, la miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite per rimuovere il catalizzatore al palladio e concentrata a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa dell'olio risultante è stata eseguita su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Polymerx 10 µ RP- 100 R [30x21,20 mm, 10 micron, solvente A: HCl 0,05N in acqua, solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione:  
20 3,5 ml (HCl 0,05N in acqua); eluizione in gradiente con B dallo 0% al 100% nel corso di 10 min, quindi mantenuto al 100% per 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Due serie di frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,3-7,1 min ed a 8,7-9,3 min, sono state raccolte separatamente e liofilizzate a dare 9,7 mg di composti **105** grezzi. La purificazione attraverso l'HPLC preparativa in fase inversa con eluizione in gradiente con B  
25 dal 20% al 70% nel corso di 20 min; [raccolta delle frazioni diretta dalla massa] ha fornito

3,3 mg di **105** puro (13%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,44 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,79-3,65 (m, 4H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,18-2,90 (m, 11H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  609,36 (M+H).

### Composto di riferimento 106

5 [0415]

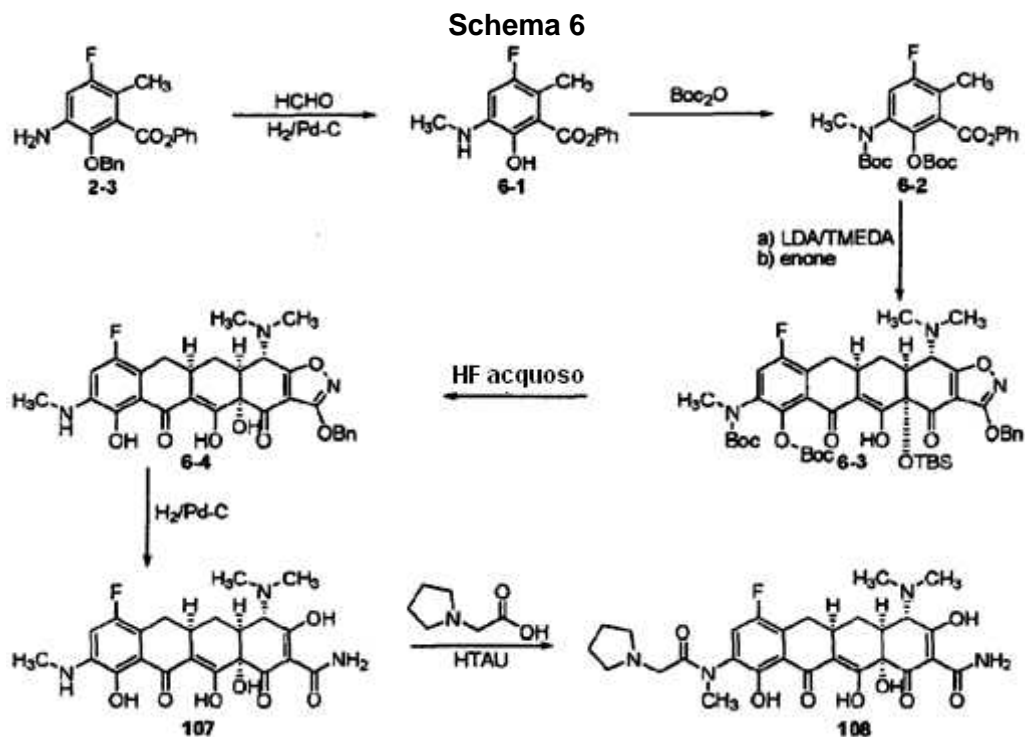


[0416] Il composto **106** (1,7 mg, 7%) è stato anche isolato dalla preparazione del composto **105**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,71 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 4H), 3,09-2,90 (m, 9H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 5H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  609,36 (M+H).

10

### Esempio di riferimento 6. Sintesi dei composti di riferimento 107 e 108

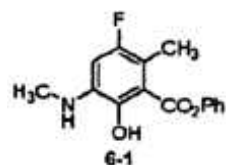
[0417]



[0418] I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 6.

### Composto di preparazione 6-1

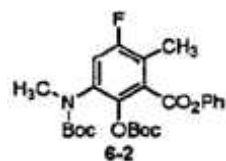
[0419]



- 5 [0420] Il composto **2-3** (5,0 g, 14,25 mmol, 1,0 eq) in MeOH (20 ml) è stato aggiunto ad una soluzione acquosa di HCHO (2,3 g, 37%, 28,50 mmol, 2,0 eq) e palladio su carbone (0,5 g, al 10% in peso). La reazione è stata spurgata con idrogeno ed agitata sotto H<sub>2</sub> (pallone) a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata a dare 1,3 g di composto **6-1** grezzo come solido giallo.

### 10 Composto di preparazione 6-2

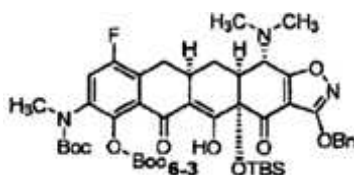
[0421]



- [0422] Al composto **6-1** (0,9 g, 3,27 mmol, 1,0 eq) in DCM è stato aggiunto Boc<sub>2</sub>O (2,14 g, 9,81 mmol, 3,0 eq) goccia a goccia. DMAP (135 mg, 15% in peso) è stata aggiunta alla miscela e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Quindi, la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso per 1 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluita con (PE:EA= da 200:1 a 100:1) a dare il composto **6-2** (1,16 g, 73,4%) come solido giallo chiaro. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) 7,60 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,33 (d, J=2,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI) m/z 476,2 (M+H).

### Composto di preparazione 6-3

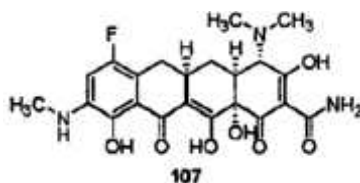
[0423]



A diisopropilammina (0,28 ml, 3,2 mmol, 10,0 eq) in THF a -78°C sono stati aggiunti nBuLi (0,8 ml, 2,50M/esano, 3,2 mmol, 10,0 eq) e TMEDA (0,40 ml, 5,0 mmol, 10,0 eq) a -78°C goccia a goccia. La reazione è stata agitata a -78°C per 40 min. Il composto **6-2** (480 mg, 1,0 mmol, 3,0 eq) in THF è stato aggiunto alla miscela di reazione goccia a goccia a -78°C. La soluzione rosso scuro risultante è stata agitata a -78°C per 60 min, enone (160 mg 0,33 mmol, 1,0 eq) in THF è stato aggiunto alla miscela goccia a goccia a -78°C. La soluzione rosso scuro è stata riscaldata gradualmente con agitazione da -78°C a -20°C nel corso di 1 h. La soluzione arancione risultante è stata portata a 0°C e spenta con cloruro d'ammonio acquoso saturo (100 ml). La miscela giallo-verde è stata estratta con EtOAc due volte. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare il prodotto grezzo. La cromatografia flash su colonna di gel di silice con EtOAc/esano allo 0%, al 5%, al 10%, consecutivamente ha dato il prodotto **6-3** desiderato come solido giallo chiaro (42 mg, 14,8%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15,70 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,95 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 9H), 2,16 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,29 (s, 3H), 0,15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 864,43 (M+H).

#### Composto di riferimento 107

[0424]



20

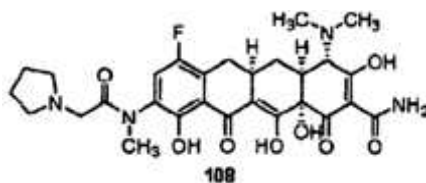
[0425] Il composto **6-3** (120 mg, 0,14 mmol) è stato disciolto in THF (5 ml) ed HF acquoso (40%, 2 ml) è stato aggiunto goccia a goccia. La soluzione gialla è stata agitata a

temperatura ambiente per una notte. La soluzione rosso scuro risultante è stata aggiunta lentamente in una soluzione acquosa di  $K_2HPO_4$  sotto agitazione. Il pH della miscela è stato regolato mediante soluzione acquosa di  $K_2HPO_4$  a circa 8. La miscela gialla è stata estratta con EtOAc due volte. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati ( $Na_2SO_4$ ) e  
5 concentrati a dare il prodotto grezzo.

[0426] Il suddetto composto grezzo (120 mg, grezzo, ~0,14 mmol, 1,0 eq) è stato disciolto in MeOH in grado di purezza per HPLC (10 ml) ed è stato aggiunto Pd-C al 10% (25 mg, 0,03 mmol, 0,2 eq). La miscela è stata purificata con idrogeno mediante gorgogliamento di idrogeno attraverso agitazione delicata per 5 min. La reazione è stata quindi agitata  
10 vigorosamente sotto un pallone ad idrogeno a temperatura ambiente per 2 h. L'analisi di LC-MS ha indicato che la reazione era completata. Il catalizzatore è stato separato per filtrazione e la miscela è stata concentrata, il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa a dare il composto **107** desiderato (50 mg, 78%) come solido giallo.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7,462 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,21-2,93 (m, 9H), 3,10 (s, 3H),  
15 2,38-2,25 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  462,2 (M+H).

#### Composto di riferimento 108

[0427]



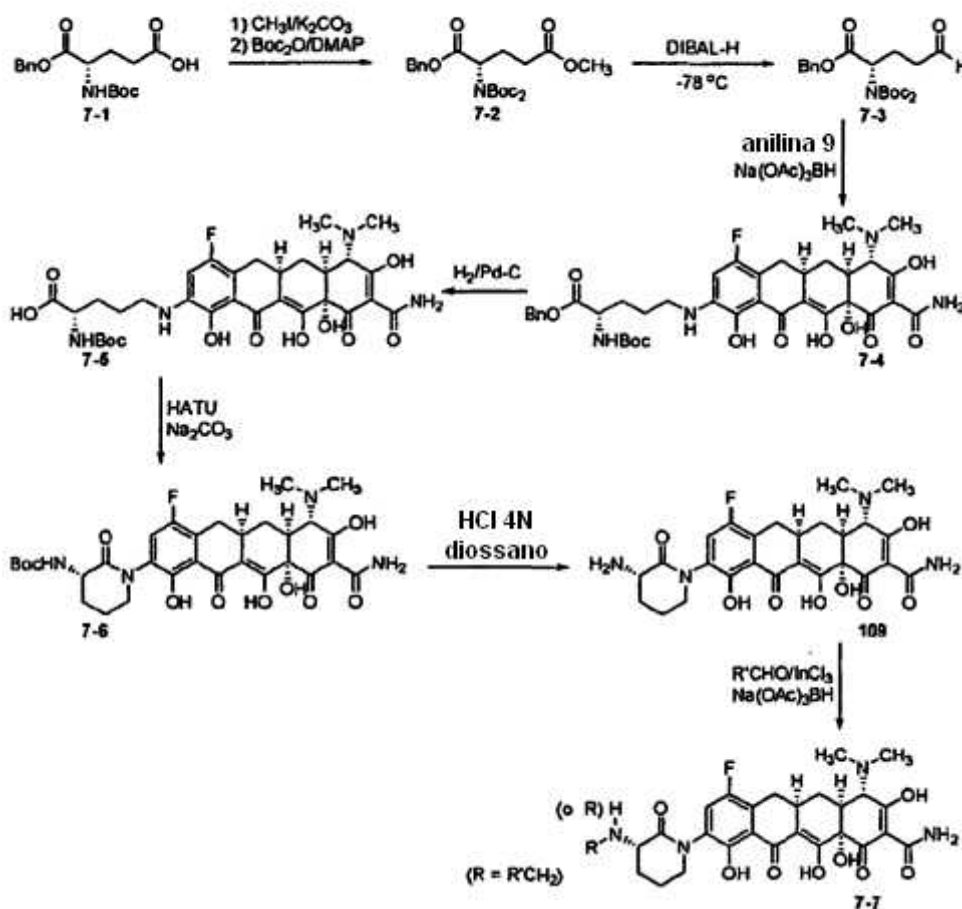
[0428] Al composto **107** (15 mg, 0,033 mmol, 1,0 eq) in THF (2 ml) sono stati aggiunti  
20 acido pirrolidin-1-il-acetico (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 eq),  $Na_2CO_3$  (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 eq) ed HATU (25,5 mg, 0,066 mmol, 2,0 eq). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 h. L'analisi di LC-MS ha indicato che la reazione era completata. La miscela di reazione è stata concentrata sottovuoto, il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa a dare il composto **108** desiderato (2,1 mg) come

solido giallo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,44-7,40 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,15 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,03-2,83 (m, 11H), 2,31-2,13 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 572,9 (M+H).

**Esempio di riferimento 7. Sintesi dei composti di riferimento 109-112**

5 [0429]

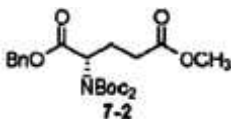
*Schema 7*



[0430] I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 7.

**Composto di preparazione 7-2**

[0431]



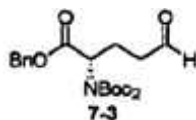
10

[0432] Ad acido Boc-L-glutammico-1-benzil estere (7-1) (3,00 g, 8,89 mmol, 1,0 eq) in DMF (20 ml) a temperatura ambiente sono stati aggiunti carbonato di potassio (1,84 g, 13,33 mmol, 1,5 eq) e metilioduro (0,67 ml, 10,74 mmol, 1,2 eq). La miscela è stata diluita con EtOAc (200 ml), lavata con acqua (200 ml), con bicarbonato di sodio acquoso saturo (2 x 5 100 ml) e con una soluzione salina saturo (100 ml x 1). La soluzione di EtOAc è stata essiccata su solfato di sodio e concentrata sottovuoto:  $R_f$  0,33 (EtOAc al 20%/esano).

[0433]  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,91 g, 13,33 mmol, 1,5 eq), DMAP (54 mg, 0,44 mmol, 0,05 eq) e DIEA (3,10 ml, 17,80 mmol, 2 eq) sono stati aggiunti al suddetto intermedio in acetonitrile (20 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 60 h, aggiunto bicarbonato di 10 sodio acquoso saturo (100 ml) ed estratta con EtOAc (100 ml x 1, 50 ml x 2). Gli estratti con EtOAc sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio e concentrati sottovuoto a dare il prodotto **7-2** desiderato come liquido chiaro (resa quantitativa):  $R_f$  0,45 (EtOAc al 20%/esano);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-7,35 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,95 (dd,  $J=4,9$ , 9,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,42 (s, 15 18 H); MS (ESI)  $m/z$  452,3 (M+H).

### Composto di preparazione 7-3

[0434]

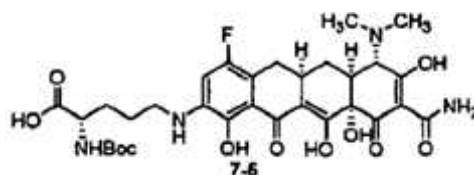


[0435] Al composto **7-2** (8,89 mmol, 1 eq) in etere dietilico anidro (40 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  è stato 20 aggiunto DIBAL-H (12,33 ml, 1M/esano, 12,33 mmol, 1,25 eq) goccia a goccia. La reazione è stata agitata a  $-78^\circ\text{C}$  per 2 h. È stato aggiunto ulteriore DIBAL-H (1,20 ml, 1M/esano, 1,20 mmol). La reazione è stata agitata a  $-78^\circ\text{C}$  per un'altra ora e spenta con HOAc (2,80 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e vi è stato aggiunto carbonato di sodio acquoso al 10% (75 ml). La miscela è stata agitata per 15 min ed estratta con 25 cloruro di metilene (200 ml x 1, 50 ml x 2). Gli estratti in cloruro di metilene sono stati

combinati, essiccati su solfato di sodio e concentrati sottovuoto a dare il prodotto **7-3** desiderato (resa quantitativa):  $R_f$  0,40 (EtOAc al 20%/esano);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,75 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,87-4,92 (m, 1H), 2,45-2,65 (m, 3H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 422,3 (M+H).

## 5 Composto di preparazione 7-5

[0436]



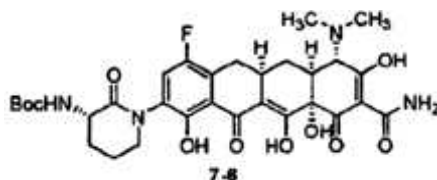
[0437] Ad anilina **9** (90 mg, 0,20 mmol, sale con bis-HCl, 1 eq) in DMF anidra (2 ml) sono stati aggiunti aldeide **7-3** (101 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq), trietilammina (0,028 ml, 0,20 mmol, 1 eq) ed  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (64 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ed è stata aggiunta lentamente ad etere dietilico (50 ml) con agitazione rapida. Il solido giallo è stato raccolto, lavato con altro etere dietilico (5 ml x 3) ed essiccato sottovuoto a dare l'intermedio **7-4**.

[0438] L'intermedio **7-4** è stato disciolto in diossano/metanolo (5 ml, 1:4 v/v, contenenti HCl 0,1N), è stato aggiunto Pd-C al 10% (85 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq). La miscela è stata purificata con idrogeno ed agitata sotto idrogeno ad 1 atm a temperatura ambiente per 1 h. Il catalizzatore è stato filtrato con un piccolo strato di Celite e lavato con metanolo (2 ml x 3). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa utilizzando metanolo ed HCl 0,05N/acqua come fasi mobili. La liofilizzazione ha dato principalmente il prodotto deprotetto con Boc come solido color marrone (25 mg, 22%, 2 passaggi), che è stato riprotetto mediante il trattamento con  $\text{Boc}_2\text{O}$  (11 mg, 0,050 mmol, 1,1 eq) e DIEA (0,039 ml, 0,22 mmol, 5 eq) in THF/acqua (5 ml, 1:1 v/v) a temperatura ambiente per 1 h. La concentrazione ha dato il prodotto **7-5** desiderato come solido giallo: MS (ESI) m/z 663,2 (M+H), che è stato utilizzato direttamente nei

passaggi successivi senza ulteriore purificazione.

### Composto di preparazione 7-6

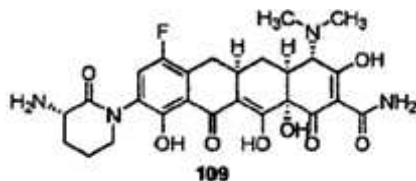
[0439]



- 5 [0440] Ad una sospensione del composto 7-5 (0,044 mmol, 1 eq) e carbonato di sodio (7 mg, 0,066 mmol, 1,5 eq) in THF a temperatura ambiente è stato aggiunto HATU (20 mg, 0,053 mmol, 1,2 eq). La miscela è stata rapidamente agitata a temperatura ambiente per 2 h. È stato aggiunto metanolo (5 ml). I solidi sono stati separati per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 7-6 grezzo come solido giallo: MS (ESI) m/z 645,1
- 10 (M+H).

### Composto di riferimento 109

[0441]



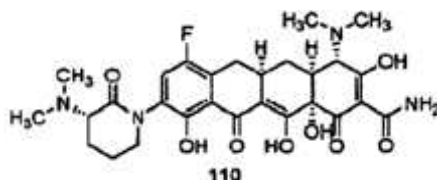
- [0442] Il composto 7-6 (0,044 mmol) è stato trattato con HCl 4N/diossano (5 ml) a
- 15 temperatura ambiente per una notte e concentrato sottovuoto. Il residuo è stato ridisciolti in metanolo (1 ml) ed è stato aggiunto goccia a goccia in etere dietilico (50 ml) con agitazione rapida. I precipitati gialli sono stati raccolti, lavati con altro etere dietilico (5 ml x 3) ed essiccati sottovuoto a dare 109 grezzo come solido color marrone.

- [0443] Un quinto del suddetto prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC in fase
- 20 inversa a dare 109 puro come solido giallo (1,5 mg, 31%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,36 (d, 9,2 Hz, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 2,90-3,50 (m, 12 H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,70-2,25 (m, 3H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,58-1,70 (m,

1H); MS (ESI) m/z 545,1 (M+H).

### Composto di riferimento 110

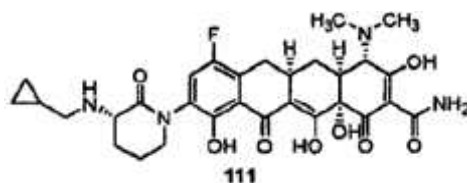
[0444]



- 5 [0445] A 2/5 di **109** grezzo (0,018 mmol, 1 eq) in DMF (1 ml) sono stati aggiunti formaldeide acquosa (0,007 ml, al 36,5%/acqua, 0,094 mmol, 5 eq), InCl<sub>3</sub> (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 eq) ed Na(OAc)<sub>3</sub>BH (15 mg, 0,071 mmol, 4 eq). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h e spenta con HCl 0,5N/metanolo (1 ml). La soluzione è stata aggiunta goccia a goccia in etere dietilico (100 ml) con agitazione rapida. I precipitati sono
- 10 stati raccolti, lavati con altro etere dietilico (2 ml x 4) e purificati mediante HPLC in fase inversa a dare il composto **110** desiderato come solido giallo (1,8 mg, 18%): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,44 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=6,1, 11,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 2,92-3,50 (m, 15H), 2,86 (s, 3H), 2,10-2,50 (m, 6H), 1,60-1,72 (m, 1H); MS (ESI) m/z 573,3 (M+H).

### 15 Composto di riferimento 111

[0446]

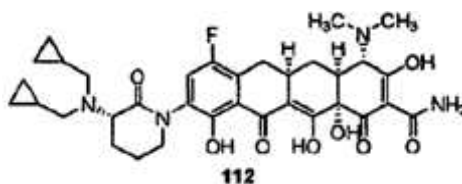


- [0447] A 2/5 di **109** grezzo (0,018 mmol, 1 eq) in DMF (1 ml) sono stati aggiunti ciclopropancarbossaldeide (1,4 μl, 0,018 mmol, 1 eq), InCl<sub>3</sub> (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 eq) ed
- 20 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (6 mg, 0,028 mmol, 1,5 eq). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e spenta con HCl 0,5N/metanolo (1 ml). La soluzione è stata aggiunta goccia a goccia in etere dietilico (100 ml) con agitazione rapida. I precipitati sono stati raccolti, lavati

con altro etere dietilico (2 ml x 4) e purificati mediante HPLC in fase inversa a dare il composto **111** desiderato come solido giallo (1,3 mg, 12%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,38 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,22 (dd,  $J=6,1, 11,6$  Hz, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 2,85-3,50 (m, 12 H), 2,00-2,50 (m, 6H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 0,70-0,75 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  599,4 (M+H).

### Composto di riferimento 112

[0448]



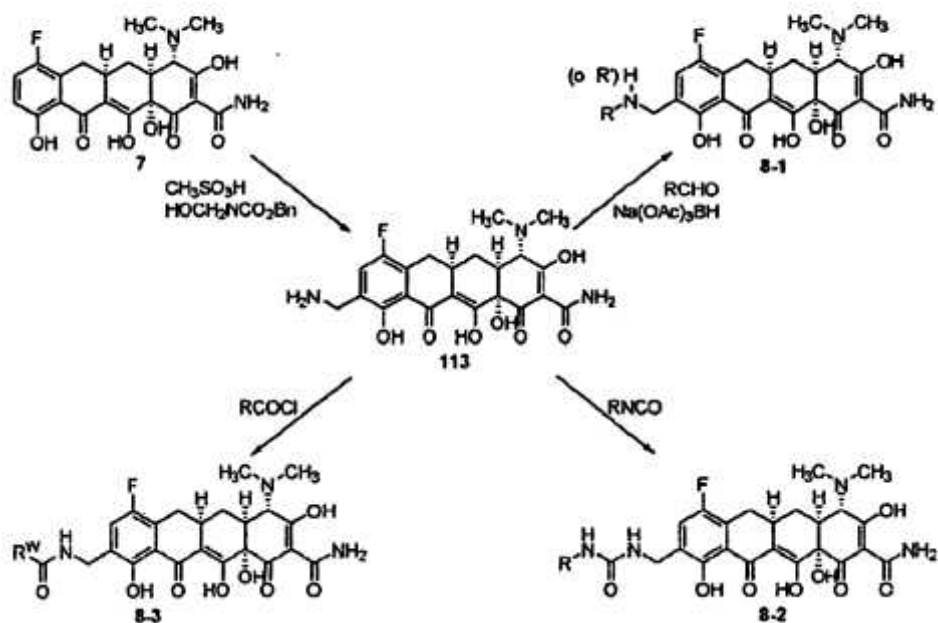
[0449] Il prodotto **112** dialchilato è stato anche isolato dalla preparazione del composto **111** (1,0 mg, solido giallo, 9%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,42 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,55-3,80 (m, 3H), 2,95-3,50 (m, 13H), 2,10-2,50 (m, 6H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,68-0,90 (m, 4H), 0,38-0,58 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  653,3 (M+H).

### Esempio di riferimento 8. Sintesi di composti di riferimento di formula di struttura

(A'), in cui Y è  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alchilen-N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$  o  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alchilen-N}(\text{R}^F)-\text{C}(\text{O})-[\text{C}(\text{R}^D)(\text{R}^E)]_0-4-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$

[0450]

Schema 8

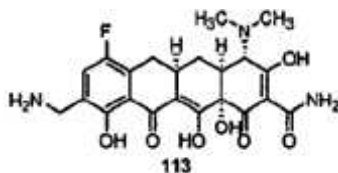


[0451] Nello schema 8, R ed R' sono  $\text{R}^{\text{B}}$  ed  $\text{R}^{\text{A}}$ , rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A') ed  $\text{R}^{\text{W}}$  rappresenta  $-\text{[C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})\text{]}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ .

[0452] I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 8.

## 5 Composto di riferimento 113

[0453]



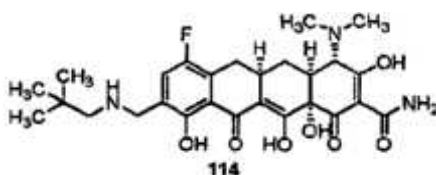
[0454] Benzil N-(idrossimetil)carbammato (92 mg, 0,51 mmol, 2,0 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in TFA/ $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1 ml/1 ml) del composto 7 (110 mg, 0,25 mmol) a  $25^\circ\text{C}$ .

- 10 La reazione è stata agitata a  $25^\circ\text{C}$  per 30 min. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx  $10\ \mu\text{RP-1 100A}$  [ $10\ \mu\text{m}$ ,  $150 \times 21,20\ \text{mm}$ ; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N; solvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volume di iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 30% nel corso di 20 min; raccolta delle frazioni diretta dalla

massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate a dare 23 mg di **113** puro:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,47 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,21-2,94 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  462,26 (M+H).

## 5 Composto di riferimento 114

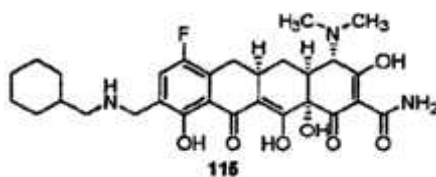
[0455]



- [0456] Et<sub>3</sub>N (2  $\mu\text{l}$ , 0,0136 mmol, 2,0 eq) è stata aggiunta ad una miscela di **113** (3 mg, 0,0065 mmol) e pivaldeide (0,8  $\mu\text{l}$ , 0,00715 mmol, 1,1 eq) in DMF (0,1 ml) a 25°C. La
- 10 reazione è stata agitata a 25°C per 15 min. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3 mg, 0,013 mmol) ed HOAc (2  $\mu\text{l}$ ) sono stati aggiunti alla miscela risultante. La reazione è stata agitata a 25°C per 1 h. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A [10  $\mu\text{m}$ , 150x21,20
- 15 iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate a dare 1 mg di **114**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,52 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,23-2,93 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,40-2,19 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,05 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  532,27 (M+H).
- 20 [0457] I composti di riferimento **115-118** sono stati preparati in modo simile al composto **114** utilizzando le aldeidi corrispondenti.

## Composto di riferimento 115

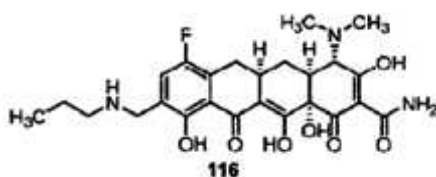
[0458]



[0459]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,51 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,25-2,90 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 7 H), 1,42-0,95 (m, 5H); MS (ESI)  $m/z$  558,31 (M+H).

5 **Composto di riferimento 116**

[0460]

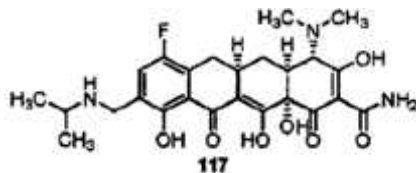


[0461]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,50 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,25-2,90 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,82-1,58 (m, 3H), 1,01 (t,  $J=6,7$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  504,22 (M+H).

10

**Composto di riferimento 117**

[0462]

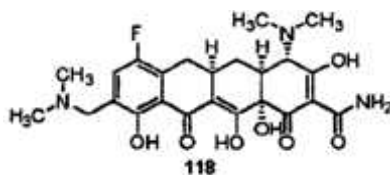


[0463]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,51 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,25-2,92 (m, 4), 3,02 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,40-2,19 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,40 (d,  $J=7,0$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  504,23 (M+H).

15

**Composto di riferimento 118**

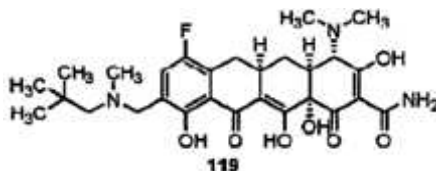
[0464]



[0465]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,54 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,20-2,85 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  490,19 (M+H).

#### Composto di riferimento 119

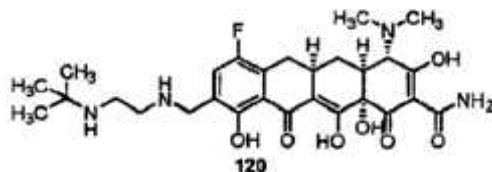
5 [0466]



[0467] Preparato dal composto 114 mediante alchilazione riduttiva utilizzando formaldeide in condizioni simili:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,57 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 4,27 (dd,  $J=12,8, 6,4$  Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,25-2,90 (m, 5), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,10 (d,  $J=6$  Hz, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  546,30 (M+H).

#### Composto di riferimento 120

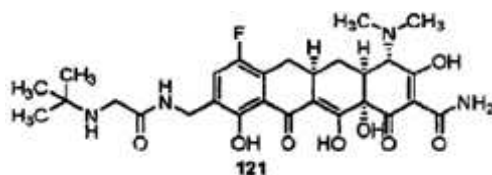
[0468]



15 [0469] Preparato in modo simile a 114 mediante alchilazione riduttiva di 113 con t-Bu-N(Cbz)- $\text{CH}_2\text{CHO}$  cui segue l'idrogenazione:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,59 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,60-2,95 (m, 7 H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  561,31 (M+H).

#### Composto di riferimento 121

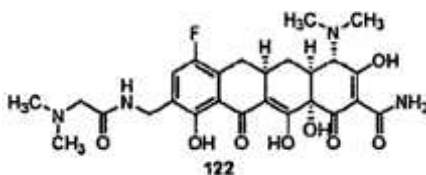
20 [0470]



[0471] 2-t-Butilamminoacetilcloruro cloridrato (5,8 mg, 0,031 mmol, 1,2 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in DMF (0,2 ml) di **113** (12 mg, 0,026 mmol) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 30 min. La miscela di reazione è stata diluita con HCl 0,05N (2 ml) ed iniettata in un sistema di autopurificazione Waters munito di una colonna 5 Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150x21,20 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N; solvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate a dare 3,0 mg di **121** puro: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,34 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,18-2,92 (m, 3H), 3,03 (s, 10 3H), 2,96 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 575,30 (M+H).

#### Composto di riferimento 122

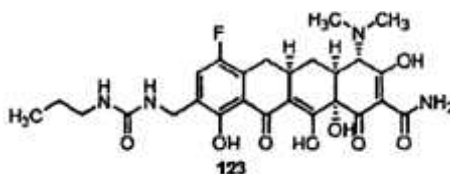
[0472]



15 [0473] Preparato in modo simile al composto **121**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,33 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,23-2,91 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 547,23 (M+H).

#### Composto di riferimento 123

[0474]



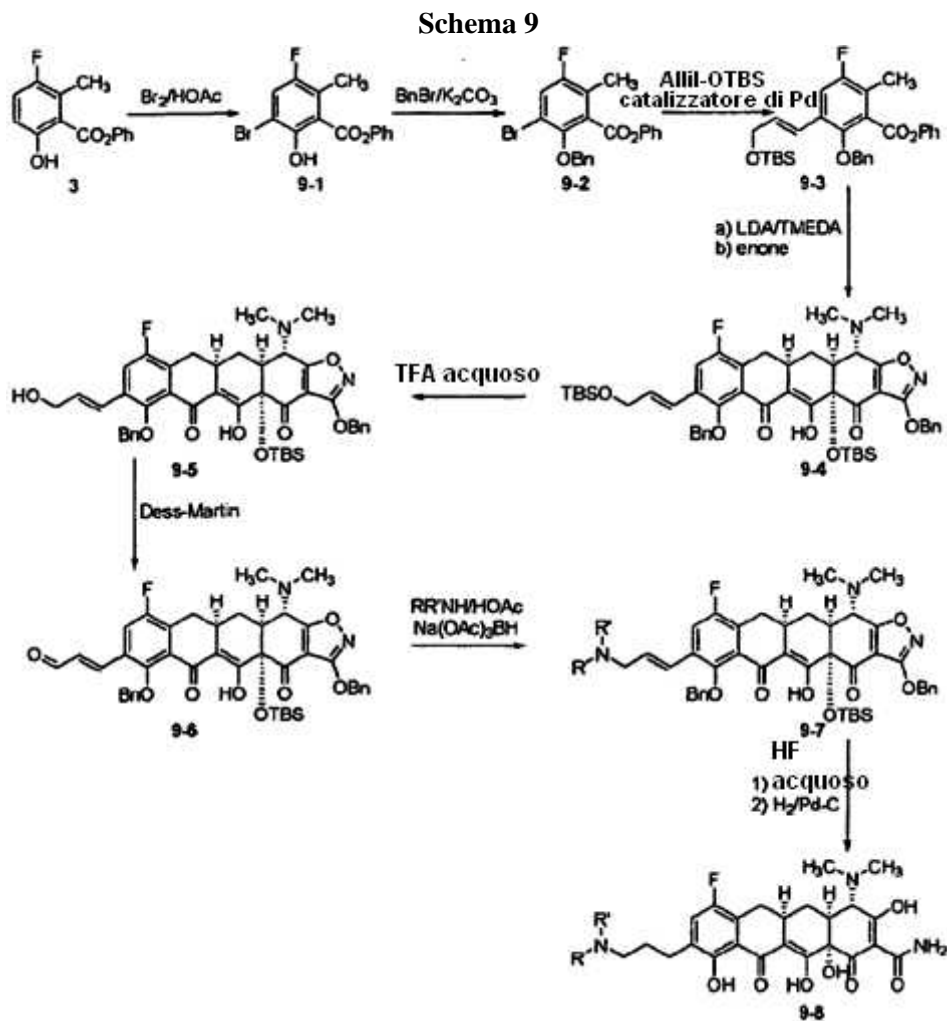
20

[0475] Preparato in modo simile a **121** utilizzando n-propil isocianato: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,24 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,18-2,93 (m, 3H), 3,10 (t,

J=6,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,92 (t, J=6,7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 584,01 (M+H).

**Esempio di riferimento 9. Sintesi di composti di riferimento di formula di struttura (A'), in cui Y è  $-(CH_2)_3-N(R^A)(R^B)$**

5 [0476]

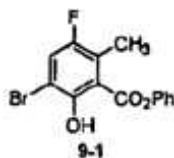


[0477] Nello schema 9, R ed R' sono  $R^A$  ed  $R^B$  rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A').

10 [0478] I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 9.

**Composto di preparazione 9-1**

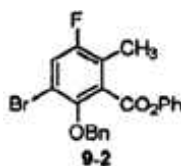
[0479]



[0480] Br<sub>2</sub> (2,7 ml, 52,0 mmol, 1,2 eq) è stato aggiunto ad una soluzione di **3** (10,6 g, 43,3 mmol) in acido acetico (100 ml) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 12 h. La miscela risultante è stata aggiunta goccia a goccia ad acqua e ghiaccio (400 ml). La miscela è stata riscaldata a 25°C nel corso di 1 h. La sospensione risultante è stata filtrata attraverso uno strato di Celite. Il solido è stato lavato via con EtOAc. Lo strato organico combinato è stato essiccato (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrato a dare 14 g di **9-1** grezzo.

#### Composto di preparazione 9-2

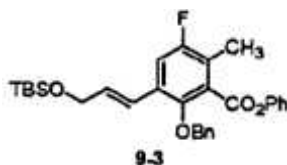
10 [0481]



[0482] Carbonato di potassio (8,9 g, 64,5 mmol, 1,5 eq) e benzilbromuro (11,5 ml, 96,8 mmol, 2,25 eq) sono stati aggiunti ad una soluzione in acetone (100 ml) di **9-1** grezzo (14 g, 43 mmol) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 12 h e concentrata. La miscela risultante è stata ripartita tra H<sub>2</sub>O ed EtOAc. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **9-2** grezzo. La cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc da 100:1 a 30:1) ha dato 15,4 g di composto **9-2** (87% per 2 passaggi).

#### Composto di preparazione 9-3

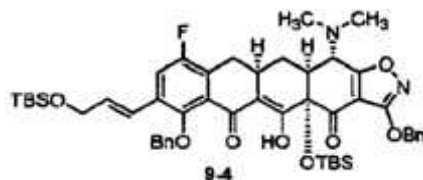
20 [0483]



[0484] Pd(OAc)<sub>2</sub> (227 mg, 1,0 mmol, 0,2 eq) e P(O-Tol)<sub>3</sub> (462 mg, 1,5 mmol, 0,3 eq) sono stati aggiunti ad una soluzione in DMF (10 ml) di **9-2** (2,1 g, 5,06 mmol). La reazione è stata spurgata con N<sub>2</sub> per 5 min. Et<sub>3</sub>N (3,5 ml, 25,3 mmol, 5 eq) ed allilossi-t-butildimetilsilano (2,2 ml, 10,1 mmol, 2 eq) sono stati aggiunti alla reazione. La reazione è stata scaldata ad 88°C ed agitata ad 88°C per 5 h. La reazione è stata fatta raffreddare a 25°C e spenta con H<sub>2</sub>O. La miscela risultante è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **9-3** grezzo. La cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc da 100:0 a 100:1) ha dato 1,2 g di composto **9-3** (47%).

#### Composto di preparazione 9-4

10 [0485]

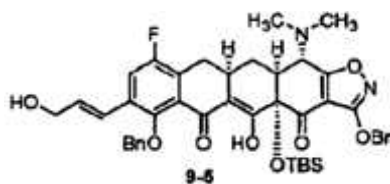


[0486] n-BuLi (1,3 ml, 2,07 mmol, 5,5 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in THF (5 ml) di diisopropilammina (0,3 ml, 2,07 mmol, 5,5 eq) a 0°C. La reazione è stata agitata a 0°C per 30 min e raffreddata a -78°C. TMEDA (0,8 ml, 5,64 mmol, 15 eq) è stata aggiunta alla miscela. Alla soluzione risultante è stata aggiunta una soluzione in THF (5 ml) di **9-3** (475 mg, 0,94 mmol, 2,5 eq). La reazione è stata agitata a -78°C per 10 min. Una soluzione in THF (5 ml) di enone (181 mg, 0,376 mmol) è stata aggiunta alla reazione a -78°C. La reazione è stata agitata a -78°C per 30 min e lasciata riscaldare a 25°C nel corso di 1 h, spenta con NH<sub>4</sub>Cl saturo ed estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare il prodotto grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dal 100% al 100% nel corso di 15 min; raccolta

delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e concentrate su un evaporatore rotante a 25°C per rimuovere la maggior parte dell'acetonitrile. La risultante soluzione principalmente acquosa è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 200 mg di **9-4** (59%).

#### Composto di preparazione **9-5**

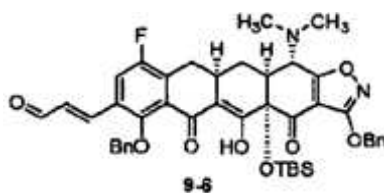
[0487]



[0488] TFA (0,5 ml) è stato aggiunto ad una soluzione in THF/H<sub>2</sub>O (2 ml/0,5 ml) di **9-4** a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 1 h. La reazione è stata spenta con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>. La reazione è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **9-5** grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e concentrate su un evaporatore rotante a 25°C per rimuovere la maggior parte dell'acetonitrile. La risultante soluzione principalmente acquosa è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 80 mg di **9-5** (46%).

#### Composto di preparazione **9-6**

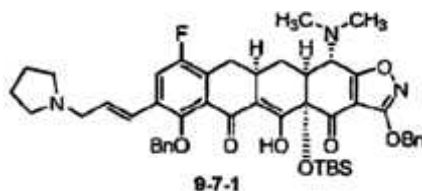
[0489]



[0490] Periodinano di Dess-Martin (18 mg, 0,043 mmol, 1,2 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) di **9-5** (28 mg, 0,036 mmol) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 30 min e diluita con H<sub>2</sub>O. La miscela risultante è stata estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Gli estratti in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **9-6** grezzo.

#### Composto di preparazione 9-7-1

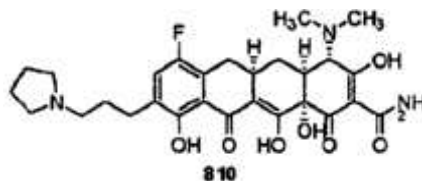
[0491]



[0492] Pirrolidina (15 µl, 0,18 mmol, 5 eq) è stata aggiunta ad una soluzione in dicloroetano (1 ml) di **9-6** grezzo (0,036 mmol) a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 10 min. HOAc (15 µl) ed NaBH(OAc)<sub>3</sub> (15 mg, 0,072 mmol, 2 eq) sono stati aggiunti alla reazione. La miscela di reazione è stata agitata a 25°C per 1 h e spenta con H<sub>2</sub>O. La miscela risultante è stata estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Gli estratti in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **9-7-1** grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm, velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dallo 0% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e concentrate su un evaporatore rotante a 25°C per rimuovere la maggior parte dell'acetonitrile. La risultante soluzione principalmente acquosa è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 6 mg di **9-7-1** (20% per 2 passaggi).

### Composto di riferimento 124

[0493]

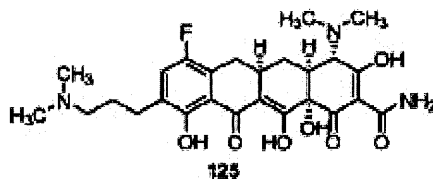


- [0494] HF acquoso (0,3 ml, 48%) è stato aggiunto ad una soluzione in CH<sub>3</sub>CN (2 ml) di **9-7-1** (6 mg, 0,007 mmol) in una provetta di polipropilene a 25°C. La reazione è stata agitata a 25°C per 18 h. La miscela risultante è stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2 g, disciolti in 15 ml di acqua). La miscela è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare il prodotto di desilile grezzo.
- [0495] Palladio su carbone (2 mg, al 10% in peso) è stato aggiunto ad una soluzione in HCl/MeOH (0,5N, 2 ml) del prodotto di desilile grezzo. La reazione è stata spurgata con idrogeno ed agitata sotto H<sub>2</sub> (pallone) a 25°C per 4 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tappo di Celite. Il filtrato è stato concentrato a dare il prodotto grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μm, 150x21,20 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: HCl 0,05N/acqua; solvente B: CH<sub>3</sub>CN; volume di iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 50% nel corso di 7 min, dal 50 al 100% nel corso di 3 min ed al 100% nel corso di 5 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato, che vengono eluite a 6,4-8,2 min, sono state raccolte e liofilizzate a dare 1,5 mg di composto **124**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,28 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,32-2,95 (m, 7 H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,32-1,98 (m, 8H), 1,70-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 544,18 (M+H).

[0496] I composti di riferimento **125-127** sono stati preparati in modo simile al composto **124** utilizzando le ammine corrispondenti nel passaggio di amminazione riduttiva.

**Composto di riferimento 125**

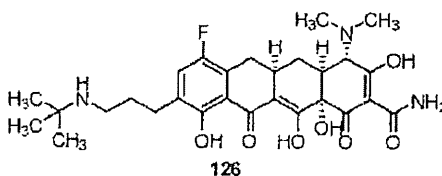
[0497]



[0498] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,25-2,94 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 518,26 (M+H).

**Composto di riferimento 126**

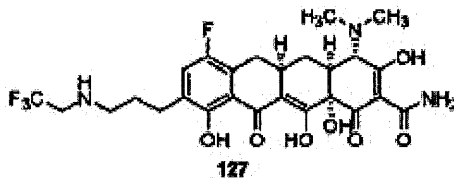
[0499]



[0500] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,20-2,93 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI) m/z 546,20 (M+H).

**Composto di riferimento 127**

[0501]

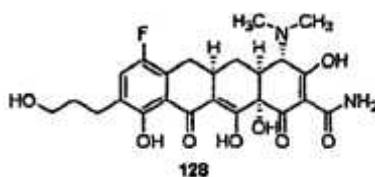


15

[0502] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,04 (q, J=9,0 Hz, 2H), 3,25-2,95 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 572,22 (M+H).

**Composto di riferimento 128**

20 [0503]

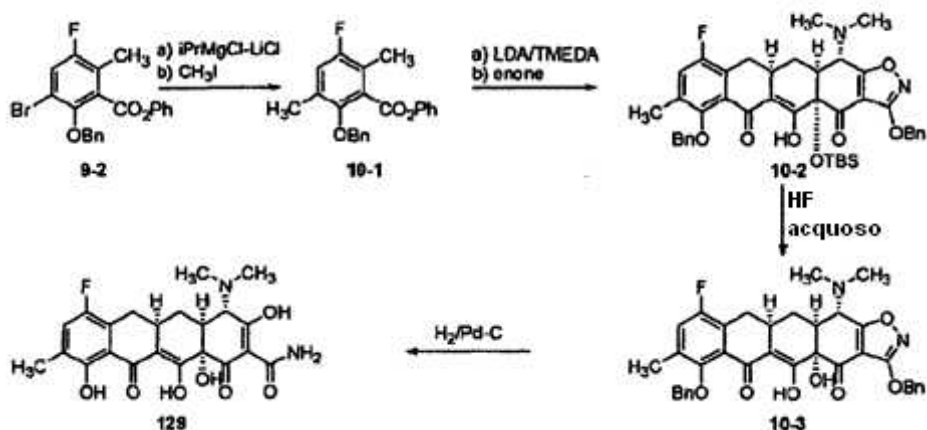


[0504] Il composto di riferimento **128** è stato preparato dal composto **9-5** mediante trattamento con HF cui segue l'idrogenazione in condizioni simili:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,21 (d,  $J=9,87$  Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,25 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  491,18 (M+H).

#### Esempio di riferimento 10. Sintesi del composto di riferimento 129

[0505]

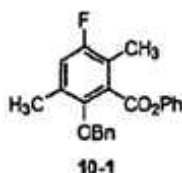
#### Schema 10



10 [0506] I seguenti composti sono stati preparati secondo lo schema 10.

#### Composto di preparazione 10-1

[0507]

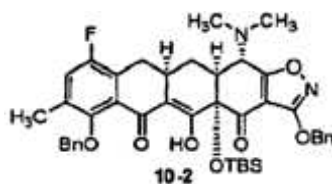


[0508]  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (0,68 ml, 1,2M, 0,82 mmol, 2 eq) è stato aggiunto ad una soluzione in THF (5 ml) di **9-2** (170 mg, 0,41 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La reazione è stata agitata a  $0^\circ\text{C}$  per 30 min.

MeI (0,2 ml, 1,64 mmol, 4 eq) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La reazione è stata agitata a 0°C per 30 min e lasciata riscaldare a 25°C nel corso di 1 h. La reazione è stata spenta con una soluzione di NH<sub>4</sub>Cl ed estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **10-1** grezzo. La cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc 30:1) ha dato 31 mg di composto **10-1** (22%).

### Composto di preparazione 10-2

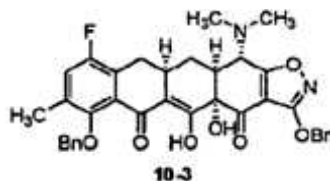
[0509]



[0510] Una soluzione in THF (1 ml) di **10-1** (31 mg, 0,088 mmol, 1,7 eq) è stata aggiunta ad una soluzione in THF (1 ml) di LDA (0,13 ml, 1,3M, 0,176 mmol, 3,3 eq) e TMEDA (39 µl, 0,26 mmol, 4,9 eq). La reazione è stata agitata a -78°C per 10 min. Una soluzione in THF (1 ml) di enone (26 mg, 0,053 mmol) è stata aggiunta alla reazione a -78°C. La reazione è stata agitata a -78°C per 30 min e lasciata riscaldare a 25°C nel corso di 1 h, spenta con una soluzione satura di NH<sub>4</sub>Cl ed estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare **10-2** grezzo. Purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters utilizzando una colonna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19x50 mm; velocità di flusso, 20 ml/min; solvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; solvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H allo 0,1%; volume di iniezione: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: B dall'80% al 100% nel corso di 15 min; raccolta delle frazioni diretta dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e concentrate su un evaporatore rotante a 25°C per rimuovere la maggior parte dell'acetonitrile. La risultante soluzione principalmente acquosa è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 10 mg di **10-2** (26%).

### Composto di preparazione 10-3

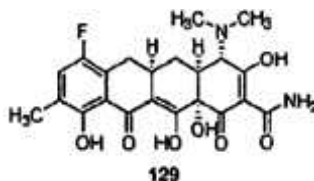
[0511]



[0512] HF acquoso (0,3 ml, 48%) è stato aggiunto ad una soluzione in CH<sub>3</sub>CN (2 ml) di 10-  
5 2 (6 mg, 0,008 mmol) in una provetta di polipropilene a 25°C. La reazione è stata agitata a  
25°C per 18 h. La miscela risultante è stata versata in una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2  
g, disciolti in 15 ml di acqua). La miscela è stata estratta con EtOAc. Gli estratti in EtOAc  
combinati sono stati essiccati (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrati a dare 10-3 grezzo.

### Composto di riferimento 129

10 [0513]



[0514] Palladio su carbone (2 mg, al 10% in peso) è stato aggiunto ad una soluzione in  
HCl/MeOH (0,5N, 2 ml) di 10-3 grezzo. La reazione è stata spurgata con idrogeno ed agitata  
sotto H<sub>2</sub> (pallone) a 25°C per 4 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo  
15 tappo di Celite. Il filtrato è stato concentrato a dare il prodotto grezzo. Purificazione  
mediante HPLC preparativa in fase inversa su un sistema di autopurificazione Waters  
utilizzando una colonna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μm, 150x21,20 mm;  
velocità di flusso, 20 ml/min, solvente A: HCl 0,05N/acqua; solvente B: CH<sub>3</sub>CN, volume di  
iniezione: 4,0 ml (HCl 0,05N/acqua); gradiente: B dallo 0% al 70% nel corso di 7 min, dal  
20 70 al 100% nel corso di 3 min ed al 100% nel corso di 5 min; raccolta delle frazioni diretta  
dalla massa]. Le frazioni con il PM desiderato sono state raccolte e liofilizzate a dare 1,5 mg  
di composto 129: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,19 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,20-

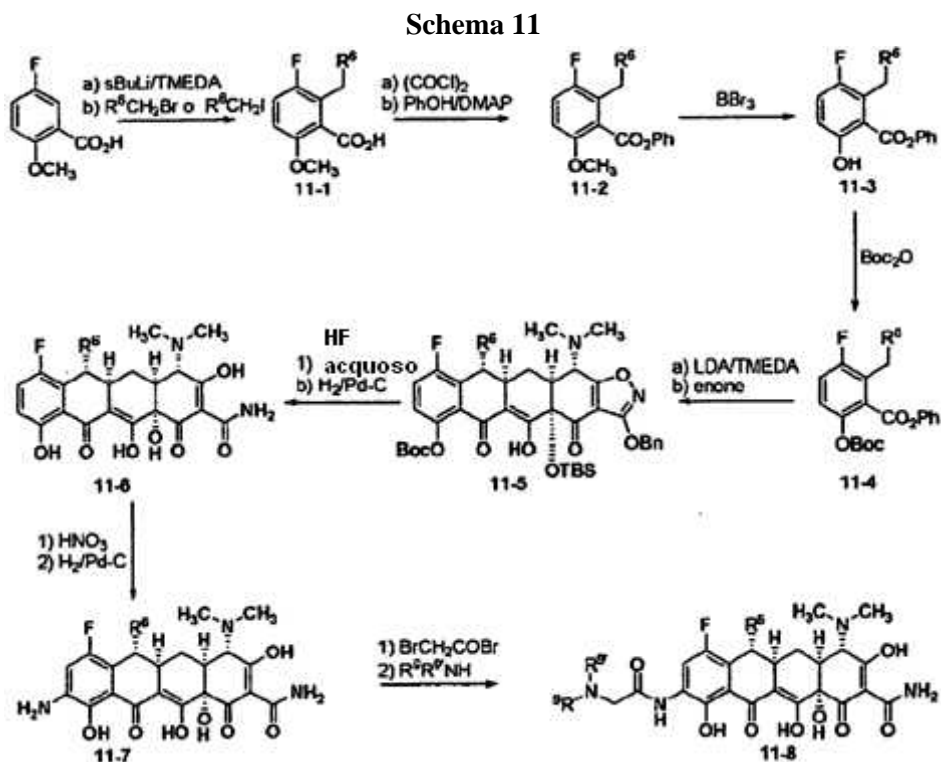
2,93 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,69-1,58 (m, 1H);

MS (ESI) m/z 447,23 (M+H).

**Esempio di riferimento 11. Sintesi dei composti di riferimento 130-132**

[0515]

5

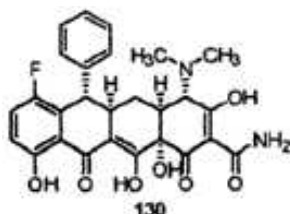


[0516] Nello schema 11,  $R^6$ ,  $R^9$  ed  $R^9$  sono X,  $R^B$  ed  $R^A$ , rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A').

[0517] I composti di riferimento 130-132 sono stati preparati secondo lo schema 11.

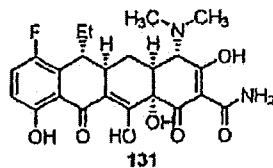
**10 Composto di riferimento 130**

[0518]



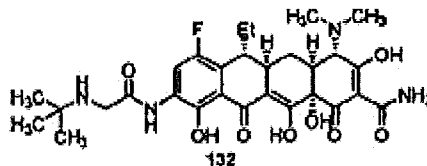
**Composto di riferimento 131**

[0519]



Composto di riferimento 132

[0520]

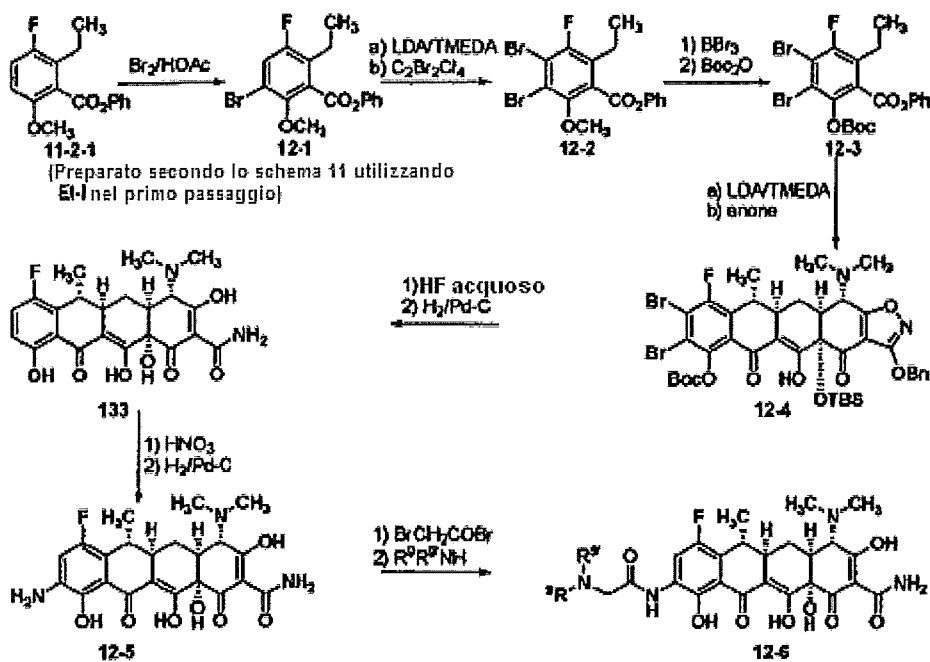


5

Esempio 12. Sintesi dei composti e dei composti di riferimento 133-135

[0521]

*Schema 12*



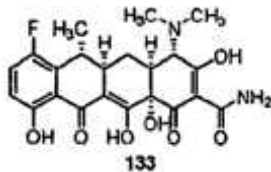
[0522] Nello schema 12, R<sup>9</sup> ed R<sup>9'</sup> sono R<sup>B</sup> ed R<sup>A</sup>, rispettivamente, come definiti nella formula di struttura (A').

10

[0523] I composti di riferimento 133-135 sono stati preparati secondo lo schema 12.

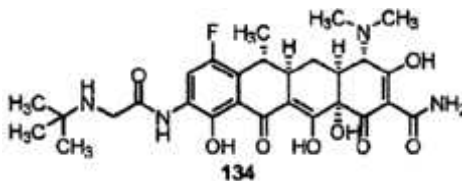
Composto di riferimento 133

[0524]



Composto di riferimento 134

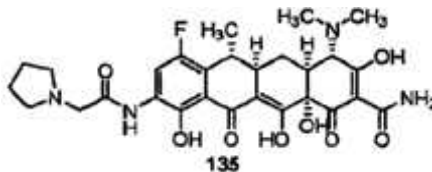
[0525]



5

Composto di riferimento 135

[0526]



Esempio 13

10 [0527] Le attività antibatteriche per i composti dell'invenzione sono state studiate secondo i seguenti protocolli.

Saggio della concentrazione minima inibitoria

15 [0528] I ceppi batterici congelati sono stati scongelati e sottoposti a sottocoltura su terreno di coltura Mueller Hinton (MHB) o su altri mezzi appropriati (*Streptococcus* richiede sangue ed *Haemophilus* richiede emina ed NAD). Dopo incubazione per una notte, i ceppi sono stati sottoposti a sottocoltura su agar Mueller Hinton ed ancora incubati per una notte. Le colonie sono state osservate per l'appropriata morfologia della colonia e per la mancanza di contaminazioni. Le colonie isolate sono state selezionate per preparare un inoculo di partenza equivalente ad uno standard McFarland 0,5. L'inoculo di partenza è stato diluito  
20 1:125 utilizzando MHB per l'ulteriore uso. I composti in esame sono stati preparati mediante diluizione in acqua sterile ad una concentrazione finale di 5,128 mg/ml. Gli

antibiotici (conservati congelati, scongelati ed utilizzati entro 3 ore dallo scongelamento) ed i composti sono stati ulteriormente diluiti alle concentrazioni di lavoro desiderate.

[0529] I saggi sono stati eseguiti come segue. Cinquanta µl di MHB sono stati aggiunti ai pozzetti 2-12 di una piastra da 96 pozzetti. Cento µl di antibiotici appropriatamente diluiti sono stati aggiunti al pozzetto 1. Cinquanta µl di antibiotici sono stati rimossi dal pozzetto 1 ed aggiunti al pozzetto 2 ed il contenuto del pozzetto 2 miscelato pipettando su e giù cinque volte. Cinquanta µl della miscela nel pozzetto 2 sono stati rimossi ed aggiunti al pozzetto 3 e miscelati come sopra. Le diluizioni seriali sono state continuate nello stesso modo fino al pozzetto 12. Cinquanta µl sono stati rimossi dal pozzetto 12 cosicché tutti contenessero 50 µl. Cinquanta µl dell'inoculo di lavoro sono stati quindi aggiunti a tutti i pozzetti in esame. È stato preparato un pozzetto di controllo della crescita aggiungendo 50 µl di inoculo di lavoro e 50 µl di MHB ad un pozzetto vuoto. Le piastre sono state quindi incubate a 37°C per una notte, rimosse dall'incubatore e ciascun pozzetto è stato letto su uno specchio per la lettura di piastre. È stata registrata la concentrazione inferiore (MIC) di composto in esame che ha inibito la crescita dei batteri.

**Esempio:**

[0530]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
crescita	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
[Abt] = concentrazione di antibiotico nel pozzetto crescita = crescita batterica (torbidità)												

Interpretazione: MIC = 2 µg/ml

Protocollo per determinare la concentrazione dell'inoculo (conta vitale)

5 [0531] Novanta µl di NaCl sterile allo 0,9% sono stati pipettati nei pozzetti 2-6 di una piastra per microtitolazione da 96 pozzetti. Cinquanta 50 µl dell'inoculo sono stati pipettati nel pozzetto 1. Dieci µl sono stati rimossi dal pozzetto 1 ed aggiunti al pozzetto 2 cui segue la miscelazione. Dieci µl sono stati rimossi dal pozzetto due e miscelati con il contenuto del pozzetto 3 e così via creando diluizioni seriali fino al pozzetto 6. Dieci µl sono stati rimossi da ciascun pozzetto e posti come macchia su un'appropriata piastra di agar. La piastra è stata posta in un incubatore di CO<sub>2</sub> per una notte. Sono state contate le colonie nelle macchie che contengono colonie distinte. La conta vitale è stata calcolata moltiplicando il numero di colonie per il fattore di diluizione.

Macchia dal pozzetto	1	2	3	4	5	6
Fattore di diluizione	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>

10 Ceppi batterici

[0532] Quindici ceppi batterici, elencati sotto, sono stati esaminati in saggi della concentrazione minima inibitoria (MIC).

ID	Organismo	Fonte	Resistenza	Commenti	Rx di Gram
SA100	<i>S. aureus</i>	ATCC 13709	MSSA	ceppo Smith (modello animale)	positivo
SA101	<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	MSSA	controllo	positivo
SA158	<i>S. aureus</i>	MR, SK75	resistente a tet: tetK (efflusso)		positivo
SA161	<i>S. aureus</i>	Micromyx, LLC	resistente a tet: tet(M) protezione ribosomiale		positivo
EF103	<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	intermedia/resistente a tet - meccanismo non specificato	controllo	positivo
EF159	<i>E. faecalis</i>	MR, DS160	resistente a tet:tetM (protezione ribosomiale)	cip-R, ery-I	positivo
SP106	<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	wt	controllo	positivo
SP160	<i>S. pneumoniae</i>	MR, 54	resistente a tet:tetM (protezione ribosomiale)	pen-R, ery-R	positivo
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	wt	controllo	negativo
EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	resistente a tet: tetA (efflusso)		negativo
KP109	<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883	wt		negativo

Strain ID	Species	MR, 1	resistente a tet: tetA (efflusso)	cip-R, gen-R	negativo
KP153	<i>K. pneumoniae</i>				negativo
EC108	<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	wt		negativo
AB110	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	wt		negativo
PA111	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	wt	controllo	negativo

MSSA = *S. aureus* sensibile alla meticillina  
 wt = selvatico  
 ATCC = American Type Culture Collection  
 MR = Marilyn Roberts, University of Washington  
 tet = tetraciclina  
 cip = ciprofloxacina  
 R = resistente  
 gen = gentamicina  
 ery = eritromicina  
 pen = penicillina

### Risultati

**[0533]** I valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per i composti dell'invenzione vengono forniti nelle tabelle 1a, 1b, 2a, 2b e 3. Il composto 34 è il composto dell'invenzione. Gli altri composti sono composti di riferimento.

ID del composto	MIC (µg/ml)										
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160			
11	0,125	0,25	0,25	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156			
12	≤0,0156	≤0,0156	0,125	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156			
13	≤0,0156	≤0,0156	0,0625	0,25	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156			
14	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	0,03	0,125			
15	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016	0,016			
16	0,125	0,25	0,25	0,5	0,0625	0,0625	≤0,0156	≤0,0156			
17	0,25	0,5	1	2	0,25	1	0,0625	0,0625			
18	0,0625	≤0,0156	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156			
19	0,125	0,25	0,25	0,25	≤0,0156	0,125	≤0,0156	≤0,0156			
20	≤0,0156	0,25	0,25	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156			
21	0,25	0,25	0,5	4	0,125	1	≤0,0156	0,0625			
22	1	1	2	4	2	4	0,5	1			
23	≤0,0156	0,5	0,125	0,25	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156			
24	0,25	0,25	0,125	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156			
25	0,125	0,125	0,125	0,0313	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156			
26	1	1	1	1	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156			
27	2	2	4	16	2	4	0,125	0,5			

28	1	2	2	1	1	1	0,125	0,0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0,5	1	0,25	0,25

Tabella 1a

ID del composto	MIC (µg/ml)													
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0,25	2	0,5	16	1	1	2	0,25	2	0,5	16	1	1	2
12	0,25	8	1	16	1	1	2	0,25	8	1	16	1	1	4
13	0,125	4	0,25	16	1	0,5	2	0,125	4	0,25	16	1	0,5	2
14	0,5	4	0,25	16	2	1	2	0,5	4	0,25	16	2	1	2
15	1	4	0,125	16	4	2	2	1	4	0,125	16	4	2	4
16	0,5	8	1	16	1	1	2	0,5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0,5	32	8	4	32	2	32	0,5	32	8	4	32
18	0,125	4	0,25	16	0,5	0,5	2	0,125	4	0,25	16	0,5	0,5	4
19	0,25	4	0,25	16	2	1	2	0,25	4	0,25	16	2	1	4
20	0,25	8	1	8	1	1	2	0,25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	2	1	16	2	16	4	2	8
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0,125	8	0,125	8	1	0,5	2	0,125	8	0,125	8	1	0,5	8

24	0,5	8	0,0313	16	2	1	8
25	0,5	8	0,125	32	2	2	8
26	0,5	4	0,25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0,5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8
30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0,5	>32	8	4	8

Tabella 1b

ID del composto	MIC (µg/ml)										
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SPI60	SA100	SA161	SA158
32	0,125	0,5	0,25	0,5	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156	0,5	0,25	0,5
33	0,25	0,5	1	2	0,25	1	≤0,0156	0,125	2	1	2
34	≤0,0156	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	0,125	0,25	1
35	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	0,016	0,016	0,5	0,5	0,5
36	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25	≤0,0156	≤0,0156	0,5	0,5	1
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4	8	>32	>32
38	8	8	16	32	8	16	2	8	8	16	32
39	2	2	2	16	2	2	0,25	0,5	2	2	16

40	1	1	16	1	1	1	0,0625	0,5
41	1	1	1	1	2	0,125	0,125	0,125
42	0,5	1	1	0,5	1	0,125	0,125	0,0625
43	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
44	4	4	8	8	8	0,5	0,5	1
45	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,125	0,125	0,06
46	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,125	0,125

Tabella 2a

ID del composto	MIC (µg/ml)													
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0,25	8	2	8	1	1	4	0,25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0,25	2	0,125	16	1	0,5	2	0,25	16	0,125	16	1	0,5	2
35	1	16	0,25	>32	8	4	8	1	>32	0,25	>32	8	4	8
36	2	32	0,125	>32	4	4	32	2	>32	0,125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32	4	>32	8	32	4	8	32

41	4	16	0,5	>32	16	8	16
42	4	16	0,5	>32	16	8	16
43	1	4	0,125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0,06	>32	4	2	4
46	2	4	0,125	>32	32	4	32

Tabella 2b

Tabella 3

Valori di MIC per i composti dell'invenzione in confronto a sanciclina, minociclina e tigeciclina. A = inferiore o uguale alla MIC inferiore tra tre composti controllo; B = maggiore della MIC inferiore tra tre composti controllo, ma inferiore alla MIC superiore tra tre composti controllo; C = maggiore della MIC di tutti e tre i composti controllo. Il limite inferiore di concentrazione del saggio è 0,016. Così, i valori riportati nel saggio di 0,016 rappresentano una MIC di 0,016 o inferiore.

Comp	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA , tetM	SA15 8 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC10 7 25922	EC15 5 tetA	AB11 0 19606	PA111 27853	EC10 8 13047	KP109 13883	KP15 3 tetA
11	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	C	R	B
17	B	D	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B





58	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
59	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
60	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B
61	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
62	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
63	B	B	B	C	C	C	C	C	A	B	C	C	C	C	C	C	B	B	C
64	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	B	B	B	B	B	B	B
65	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	B
66	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	C	B	B	B
67	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	B
68	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B
69	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B	C	B
70	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	C
71	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	C
72	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C
73	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
74	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
75	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	C
76	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
77	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C







Studio i.v. dell'ED<sub>50</sub>

[0534] I composti della presente invenzione sono stati valutati per l'efficacia in un modello di infezione sistemica di topo nei confronti di un isolato di *S. aureus* sensibile, ATCC 13709. I topi sono stati infettati mediante iniezione intraperitoneale con una carica batterica che risulterebbe nello 0% di sopravvivenza entro 48 h dopo l'infezione. I topi hanno ricevuto i composti in esame 60 minuti dopo l'infezione mediante iniezione endovenosa. I gruppi di controllo dell'infezione non hanno ricevuto alcun trattamento. La sopravvivenza è stata valutata nel corso di un periodo di 48 h. È stata calcolata la percentuale di sopravvivenza ed i valori di PD<sub>50</sub> determinati utilizzando l'analisi di Probit.

10 Studio della sepsi Tet-R

[0535] Il protocollo per lo studio della sepsi con resistenza alla tetraciclina era simile al protocollo per lo studio i.v. della ED<sub>50</sub> descritto sopra eccetto per il modello di infezione utilizzato, *S. aureus* SA161, un ceppo resistente alla tetraciclina.

Sepsi GN

15 [0536] Il protocollo per lo studio della sepsi GN era simile al protocollo per lo studio i.v. della ED<sub>50</sub> descritto sopra eccetto per il modello di infezione utilizzato, *E. coli* ATCC 25922.

Stabilità metabolica

[0537] Una soluzione stock dei composti in esame è stata preparata sciogliendo il composto in DMSO ad una concentrazione finale di 1,0 mg/ml.

20 [0538] Gli analiti e lo standard interno sono stati diluiti ed infusi nel sistema LC-MS per determinare la ionizzazione, la polarità e la frammentazione MS/MS ottimali per la selezione di specifici passaggi MRM (monitoraggio di reazioni multiple). Le condizioni cromatografiche generiche sono state sviluppate con meno di 5 minuti di tempo di ciclo.

[0539] I saggi con microsomi umani raccolti sono stati condotti a 0,2 mg/ml di proteina con un sistema di cofattori generante NADPH (NADP<sup>+</sup> 1,3mM, glucosio-6-fosfato 3,3mM,

25

glucosio-6-fosfato deidrogenasi 0,4U /ml e cloruro di magnesio 3,3mM).

[0540] I composti in esame sono stati diluiti da stock in DMSO a concentrazioni di reazione 1µM. Gli istanti di tempo sono stati rimossi a 0 min ed a 60 min. Dopo una collisione proteica con acetonitrile, i campioni vengono analizzati mediante LC-MS/MS. Le aree di picco vengono confrontate con il campione al tempo 0 e viene calcolata la percentuale di analita rimanente. Una reazione non contenente cofattori è stata utilizzata per controllare la perdita di analiti dovuta al legame non specifico, alla degradazione termica ed alla solubilità.

#### MIC<sub>90</sub> di SA

[0541] Venti isolati clinici scelti casualmente di *S. aureus* sono stati utilizzati per determinare la concentrazione minima inibitoria (MIC) dei composti in esame per il 90% degli isolati (MIC<sub>90</sub>). Le MIC sono state eseguite mediante diluizione in microtitolo del terreno di coltura in un formato da 96 pozzetti secondo le linee guida del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), come descritte sopra.

[0542] Le conte vitali sono state determinate mediante diluizione seriale di 10 volte. Le diluizioni sono state preparate in NaCl sterile allo 0,9%. Dieci microlitri dell'inoculo e di ciascuna delle 5 diluizioni sono stati piastrati su sangue o su piastre di agar Mueller Hinton, incubati per una notte a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% e contati.

#### MIC<sub>90</sub> con TetR

[0543] Dieci isolati scelti in base alla resistenza alla tetraciclina sono stati utilizzati per determinare la MIC<sub>90</sub> come descritto sopra.

#### MIC<sub>90</sub> di EC

[0544] Venti isolati clinici scelti casualmente di *E. coli* sono stati utilizzati per determinare la MIC<sub>90</sub> come descritto sopra.

#### Legame proteico

[0545] I composti in esame sono stati preparati come soluzioni stock 1,0 mg/ml in DMSO.

Gli analiti e lo standard interno sono stati diluiti ed infusi nel sistema LC-MS per determinare la ionizzazione, la polarità e la frammentazione MS/MS ottimali per la selezione di specifici passaggi MRM (monitoraggio di reazioni multiple). Le condizioni cromatografiche generiche sono state sviluppate con meno di 5 minuti di tempo di ciclo.

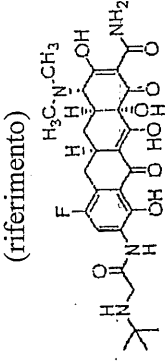
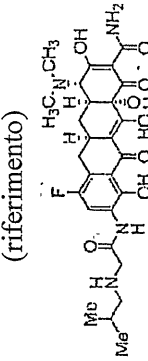
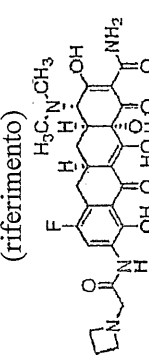
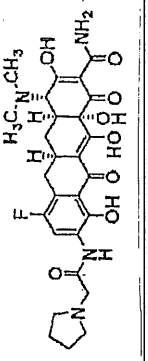
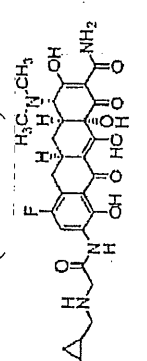
- 5 [0546] Gli stock in DMSO sono stati diluiti ad 1 µg/ml ed a 10 µg/ml in plasma umano ed incubati in dispositivi RED per 4 h a 37°C. L'istante di tempo è stato rimosso alla fine del periodo di incubazione. Dopo una collisione proteica con acetonitrile, i campioni sono stati analizzati mediante LC-MS/MS. Le aree di picco per il tampone (ricevente) e per le camere del campione (donatore) sono state confrontate e viene calcolata la frazione di proteina
- 10 legata. L'analisi è stata condotta in duplice copia.

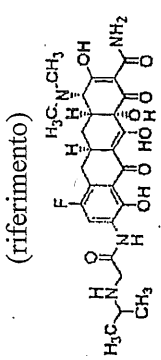
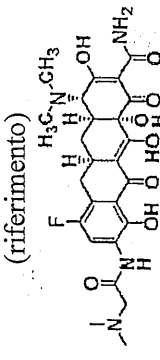
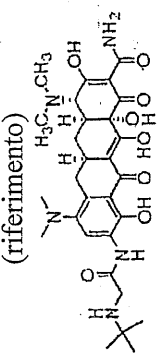
#### Iniezione nella coscia

- [0547] I topi CD-1 femmine sono stati pretrattati con ciclofosfamide per rendere i topi neutropenici. I topi sono stati infettati con *S. aureus* ATCC 13709 mediante iniezione nel muscolo della coscia destra di 0,1 ml per topo. 1,5 h dopo l'infezione, i topi sono stati
- 15 trattati i.v. con i composti in esame in dosi variabili da 0,3 mg/kg a 30 mg/kg o da 0,3 mg/kg a 20 mg/kg. Quattro topi sono stati trattati con ciascuna concentrazione di farmaco. Ventiquattro ore dopo il trattamento, i topi sono stati sottoposti ad eutanasia mediante inalazione di CO<sub>2</sub>. Le cosce destre dei topi sono state rimosse asetticamente, pesate, omogeneizzate, diluite in serie e piastrate su mezzo TSA. Le piastre sono state incubate per
- 20 una notte a 37°C in CO<sub>2</sub> al 5%. Le unità formanti colonie per grammo di coscia sono state calcolate contando le colonie piastrate, quindi regolando per le diluizioni seriali e per il peso della coscia.

[0548] I risultati per gli studi di attività biologica descritti sopra vengono elencati nella tabella 4.

Tabella 4

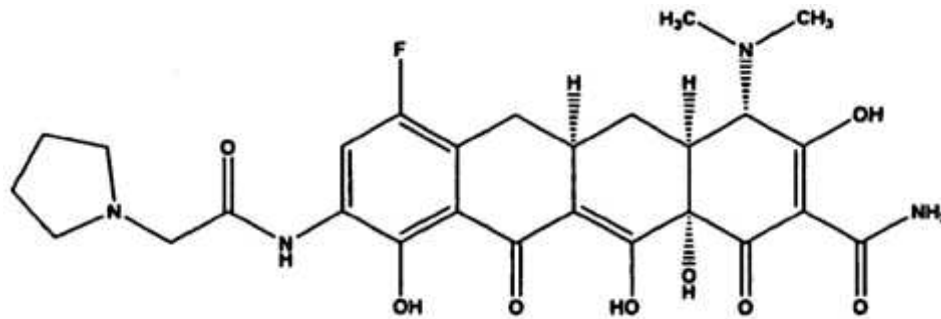
	ED <sub>50</sub> i.v.	% di stabilità metabolica	MIC <sub>90</sub> di SA	MIC <sub>90</sub> con TetR	MIC <sub>90</sub> di EC	% di legame proteico	Sepsi con TetR	Sepsi GN	Iniezione nella coscia
(riferimento) 	0,3	104%	0,03	2	0,5	90	0,4	6,2	4,41 riduzione in log10
(riferimento) 	0,55	72%	0,03	4	1	95,6	3,5	14,3	5,01 riduzione in log10
(riferimento) 	0,07	85%	0,03	4	0,5	87,1			
	0,3	86%	0,03	2	0,5	79,4	1	4,36	5,24 riduzione in log10
(riferimento) 	0,55	65%	0,03	8	2	87,9			

(riferimento) 	0,3	96%	0,06	2	1	96,9			
(riferimento) 	0,073	109%	0,06	4	4	93,6	0,62	4,3	4,12 riduzione in log10
(riferimento) 	0,97	55%	0,06	1	0,5	69,1	0,55	2,1	4,89 riduzione in log10

ED<sub>50</sub>: mg/kg richiesti per proteggere il 50% dei topi nel modello di setticemia con il ceppo Smith di *S. aureus*.  
 % di stabilità metabolica: % del composto rimanente dopo 60 min, incubazione a 37°C con microsomi di fegato umano.  
 MIC<sub>90</sub> di SA: concentrazione (µg/ml) richiesta per inibire il 90% degli isolati clinici di *S. aureus* (n=20).  
 MIC<sub>90</sub> con TetR: concentrazione (µg/ml) richiesta per inibire il 90% di *S. aureus* resistente alla tetraciclina (n=10).  
 MIC<sub>90</sub> di EC: concentrazione (µg/ml) richiesta per inibire il 90% degli isolati clinici di *E. coli* (n=20).  
 Legame proteico: % di legame proteico nel plasma umano con il composto a 10µM.  
 Sepsis con TetR: mg/kg richiesti per proteggere il 50% dei topi nel modello di setticemia con il ceppo di *S. aureus* resistente alla tetraciclina.  
 Sepsis GN: mg/kg richiesti per proteggere il 50% dei topi nel modello di setticemia con il ceppo di *E. coli*.  
 Iniezione nella coscia: riduzione in log<sub>10</sub> massima nei batteri in confronto al controllo non trattato.  
 Riduzione in log<sub>10</sub> massima: riduzione massima della conta batterica (log<sub>10</sub>) ottenuta alle dosi testate.

## RIVENDICAZIONI

1. Un composto rappresentato dalla seguente formula di struttura:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

- 5 2. Una composizione farmaceutica comprendente un composto come definito nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, un veicolante o un diluente farmaceuticamente accettabili, e facoltativamente uno o più ulteriori agenti terapeutici.
3. Un composto come definito nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento o nella prevenzione di infezioni causate da batteri.
- 10 4. L'uso di un composto come definito nella rivendicazione 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento per il trattamento o per la prevenzione di infezioni causate da batteri.
5. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in cui l'infezione è causata da un batterio Gram-positivo scelto tra specie *Staphylococcus*, specie *Streptococcus*, specie *Propionibacterium*, specie *Enterococcus*, specie *Bacillus*, specie *Corynebacterium*, specie *Nocardia*, specie *Clostridium*, specie *Actinobacteria*, e specie *Listeria*.
- 15
6. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in cui l'infezione è causata da un batterio Gram-negativo scelto tra *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellae*, *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae*, *Rickettsiae*, *Moraxellaceae*, qualsiasi specie di *Proteaceae*, specie *Acinetobacter*, specie
- 20

*Helicobacter*, e specie *Campylobacter*.

7. Uso o composto per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui i batteri da *Enterobacteriaceae* sono *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*.

8. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in cui  
5 l'infezione è causata da *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*,  
*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* o *E. faecalis*.

9. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in cui  
l'infezione è causata da *Rickettsiae*, *Chlamydiae*, specie *Legionella* o specie *Mycoplasma*.

10. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in  
10 cui l'infezione è un'infezione della pelle, un'infezione del tratto respiratorio o un'infezione  
nosocomiale.

11. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in  
cui l'infezione è un'infezione intraaddominale.

12. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in  
15 cui il composto come definito nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente  
accettabile, vengono somministrati da soli.

13. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 3, o uso secondo la rivendicazione 4, in  
cui il composto come definito nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente  
accettabile, vengono somministrati in combinazione con uno o più ulteriori agenti  
20 terapeutici.

14. Un procedimento per ottenere una composizione come definita nella rivendicazione 2, il  
quale procedimento comprende la miscelazione del composto come definito nella  
rivendicazione 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un veicolante o di un  
diluente farmaceuticamente accettabili.

25