

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2960238

DAL TITOLO:

“DERIVATO MONOCICLICO DELLA PIRIDINA”

*** **

Descrizione

Campo tecnico

[1] La presente invenzione si riferisce a un derivato monociclico della piridina avente un'azione inibitoria dell'FGFR o a un suo sale farmaceuticamente accettabile, e a un suo impiego medico.

[2]

Tecnica antecedente

[3] Un FGF (fattore di crescita dei fibroblasti) è noto come un fattore di crescita per il controllo di una varietà di funzioni fisiologiche quali crescita cellulare, migrazione cellulare, infiltrazione cellulare, sopravvivenza cellulare, induzione differenziale, guarigione delle ferite e angiogenesi.

L'FGF controlla le varie funzioni fisiologiche tramite i recettori FGF (FGFR: FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4), ovvero le tirosin chinasi recettoriali. Ogni FGFR comprende tre tipi di domini di un dominio extracellulare, dominio transmembrana e un dominio di tirosin chinasi intracellulare. Quando un FGF si lega al dominio extracellulare di un FGFR, si forma un dimero del recettore. Successivamente, viene attivata la tirosin chinasi intracellulare, quindi viene trasmesso un segnale intracellulare principalmente tramite un percorso MAPK

(protein chinasi attivata mitogeneticamente)/ERK (chinasi extracellulare a segnale regolato) o un percorso PI3K (fosfatidilinositolo-3-chinasi)/Akt.

[4] Nel frattempo, è stato riportato che diversi tipi di cancro quali cancro al seno, cancro alla vescica, EMS (sindrome mieloproliferativa 8p11), cancro allo stomaco, cancro dell'endometrio e cancro alla prostata sono provocati a seguito dell'induzione di anomalie del segnale FGF/FGFR che accompagna l'aumento della produzione di FGF, l'amplificazione del gene FGFR, la sovraespressione di FGFR, la produzione di proteine di fusione FGFR, la mutazione di FGFR e simili (letteratura non brevettuale 1). Inoltre, sono stati segnalati i seguenti tumori associati all'anomalia del segnale FGF/FGFR: Carcinoma del polmone non a piccole cellule, carcinoma del polmone a piccole cellule, cancro ovarico, sarcoma, cancro del colon, melanoma, glioblastoma, astrocitoma e cancro della testa e del collo (letterature non brevettuali 2 e 3), cancro alla tiroide (letteratura non brevettuale 4), cancro del pancreas (letterature non brevettuali 5 e 6), cancro del fegato (letteratura non brevettuale 7), cancro della pelle (letteratura non brevettuale 8), cancro del rene (letteratura non brevettuale 9) e carcinoma polmonare a cellule squamose (letterature non brevettuali 10, 11 e 12).

[5] Inoltre, il segnale FGF/FGFR è uno dei principali segnali angiogenici nelle cellule endoteliali insieme a un segnale VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare)/KDR (recettore contenente il

dominio di inserzione chinasi) e si dice sia coinvolto nell'interazione tra le cellule tumorali stromali (fibroblasti) e le cellule tumorali (letteratura non brevettuale 1).

Di conseguenza, si prevede che un inibitore di FGFR mirato a un segnale FGF/FGFR funzioni come un farmaco antitumorale, contro i tumori associati all'anomalia del segnale FGF/FGFR, in base all'azione inibitoria contro l'anomalia del segnale e la sua azione inibitoria contro il segnale angiogenico. Recentemente, è stato segnalato un inibitore selettivo di FGFR considerato insensibile all'influenza da parte di un effetto contrastante di un altro segnale, come un inibitore selettivo di FGFR contro FGFR1, FGFR2 o FGFR3, ovviamente diverso nella struttura da un composto della presente invenzione. Nello sviluppo come un farmaco antitumorale per gli esseri umani, tuttavia, l'inibitore selettivo di FGFR rimane indietro rispetto a un farmaco antitumorale che mira contemporaneamente sia il segnale FGF/FGFR sia il segnale VEGF/KDR, e non è ancora stato immesso sul mercato (letterature non brevettuali 13 e 14; letterature brevettuali 1 e 2). La letteratura brevettuale 3 descrive i derivati della pirimidina, ma non rivela un'azione inibitoria contro l'anomalia del segnale FGF/FGFR. La letteratura brevettuale 4 descrive i derivati della piridina o i derivati della pirimidina che inibiscono l'angiogenesi indotta da VEGF e FGF. Tuttavia, nessuna di queste letterature descrive i composti della presente invenzione.

Elenco citazioni

Letteratura brevettuale

[6]

[Letteratura brevettuale 1] Pubblicazione internazionale n. WO
2008/075068

[Letteratura brevettuale 2] Pubblicazione internazionale n. WO
2006/000420

[Letteratura brevettuale 3] Pubblicazione internazionale n. WO
2002/032872

[Letteratura brevettuale 4] Pubblicazione internazionale n. WO
2004/020434

Letteratura non brevettuale

[7]

[Lettera non brevettuale 1] Nicholas et al., "Fibroblast growth
factor signalling: from development to cancer", Nature Reviews Cancer.
2010; 10: 116-129

[Letteratura non brevettuale 2] Joergen WESCHE et al.,
Fibroblast growth factors and their receptors in cancer, Biochem J.
2011: 437;199-213

[Letteratura non brevettuale 3] Gennaro Daniele et al., FGF
Receptor Inhibitors: Role in Cancer Therapy, Curr Oncol Rep. 2012;
14:111-119

[Letteratura non brevettuale 4] Rosanne St. Bernard et al.,
Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid
Carcinoma, Endocrinology. 2005; 146: 1145-1153

[Letteratura non brevettuale 5] Toshiyuki Ishiwata et al., Enhanced Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 IIIc Promotes Human Pancreatic Cancer Cell Proliferation, Am J Pathol. 2012; 180: 1928-1941

[Letteratura non brevettuale 6] G Chen et al., Inhibition of endogenous SPARC enhances pancreatic cancer cell growth: modulation by FGFR1-III isoform expression, Br J Cancer. 2010;102:188-195

[Letteratura non brevettuale 7] Dorothy M. French et al., Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models, PLoS One. 2012; 7: e36713

[Letteratura non brevettuale 8] Armelle Logie et al., Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans, Hum Mol Genet 2005;14:1153-1160

[Letteratura non brevettuale 9] Tsimafeyeu I et al., Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma, Scand J Urol Nephrol 2011; 45: 190-195

[Letteratura non brevettuale 10] Jonathan Weiss et al., Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer, Sci Transl Med. 2010; 2: issue 62 62-93

[Letteratura non brevettuale 11] Hidefumi Sasaki et al., Increased FGFR1 copy number in lung squamous cell carcinomas, Mol Med Report. 2012; 5: 725-728

[Letteratura non brevettuale 12] The Cancer Genome Atlas Research Network, Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers, Nature 2012; 489: 519-525

[Letteratura non brevettuale 13] Paul R Gavine et al., AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, Cancer Res. 2012; 72: 2045-2056

[Letteratura non brevettuale 14] Vito Guagnano et al., Discovery of 3-(2,6-Dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), A Potent and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Family of Receptor Tyrosine Kinase, J Med Chem. 2011; 54: 7066-7083

Sommario dell'invenzione

Problema tecnico

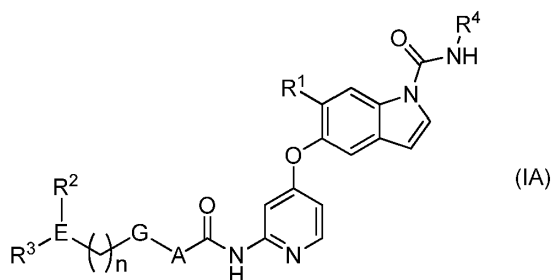
[8] In queste circostanze, un obiettivo della presente invenzione è quello di fornire un nuovo composto avente un'azione inibitoria dell'FGFR o un suo sale farmaceuticamente accettabile e una composizione farmaceutica contenente lo stesso.

Soluzione al problema

[9] Gli inventori presenti hanno effettuato studi giudiziosi in considerazione delle suddette circostanze e, di conseguenza, sono

riusciti a sintetizzare un nuovo derivato monociclico della piridina rappresentato dalla seguente formula (IA) (qui di seguito indicata come il composto (IA) della presente invenzione), e hanno scoperto che tale composto ha un'azione inibitoria dell'FGFR1 e dell'FGFR2, e hanno quindi realizzato la presente invenzione. Inoltre, i presenti inventori hanno scoperto che il composto (IA) della presente invenzione ha un'azione inibitoria selettiva di un segnale FGF/FGFR contro un segnale VEGF/KDR, in particolare un'azione inibitoria selettiva di FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

[Chemical Formula 1]

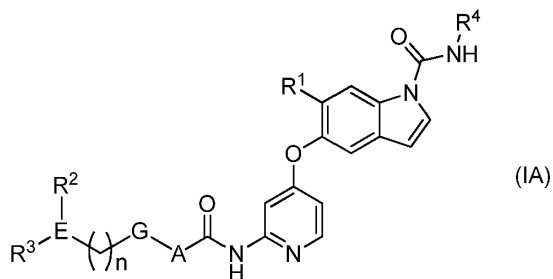


“Chemical formula 1” = Formula chimica 1

[10] In particolare, la presente invenzione fornisce quanto segue, da [1] a [26].

[1] Un composto rappresentato dalla seguente formula (IA) o un suo sale farmaceuticamente accettabile:

[Chemical Formula 2]



"Chemical formula 2" = Formula chimica 2

in cui

n rappresenta da 0 a 2;

A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene;

G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂-;

E rappresenta un eterociclo non aromatico contenente azoto C₃₋₅;

R¹ rappresenta un gruppo ciano, un gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo di-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo C₂₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₂₋₆ acile eventualmente sostituito da un sostituito scelto tra un gruppo S descritto di seguito, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno oppure un gruppo eterociclico non aromatico C₃₋₅ contenente azoto;

R³ rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo osso, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno,

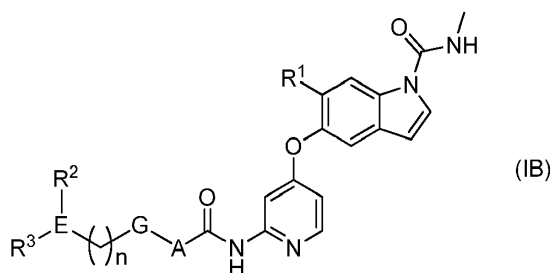
oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R⁴ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alchile, a condizione che quando E rappresenta un anello azetidino e R² o R³ è presente su un atomo di azoto sull'anello azetidino, R² o R³ non rappresenta un atomo di idrogeno; e

il gruppo S rappresenta un gruppo costituito da un gruppo idrossile, un gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo di-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo C₁₋₆ alcossi e un gruppo C₃₋₅ eterociclico non aromatico contenente azoto.

[2] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo [1], rappresentato dalla seguente formula (IB):

[Chemical Formula 3]



“Chemical formula 3” = Formula chimica 3

in cui

n rappresenta da 0 a 2;

A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene;

G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂-;

E rappresenta un eterociclo non aromatico contenente azoto C₃₋₅;

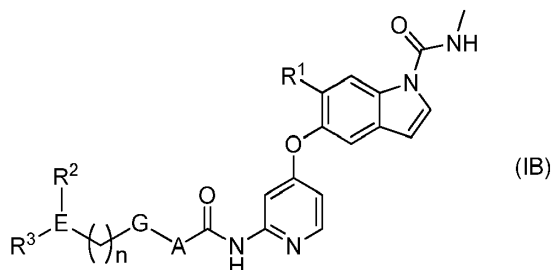
R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo idrossile o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo eterociclico non aromatico contenente azoto C₃₋₅; e

R³ rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo osso, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, a condizione che quando E rappresenta un anello azetidino e R² o R³ è presente su un atomo di azoto sull'anello azetidino, R² o R³ non rappresenta un atomo di idrogeno.

[3] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo [1], rappresentato dalla seguente formula (IB):

[Chemical Formula 4]



“Chemical formula 4” = Formula chimica 4

in cui

n rappresenta da 0 a 2;

A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene;

G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂-;

E rappresenta un eterociclo non aromatico contenente azoto C₃₋₅;

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo eterociclico non aromatico contenente azoto C₃₋₅; e

R³ rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi alogeni, oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, a condizione che quando E rappresenta un anello di azetidina e R² o R³ è presente su un atomo di azoto sull'anello di azetidina, R² o R³ non rappresenta un atomo di idrogeno.

[4] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], in cui A rappresenta un gruppo arilene C₆₋₁₀.

[5] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [4], in cui G rappresenta un legame singolo o un atomo di ossigeno.

[6] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], in cui

A rappresenta un gruppo fenilene, un gruppo tienilene, un gruppo pirazolilene o un gruppo piridilene; e

E rappresenta un anello di azetidina, un anello pirrolidinico, un anello piperidinico o un anello piperazinico.

[7] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], in cui

A rappresenta un gruppo fenilene; e

E rappresenta un anello di azetidina o un anello piperidinico.

[8] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], in cui

A rappresenta un gruppo fenilene; e

E rappresenta un anello piperidinico.

[9] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [6] a [8], in cui

n rappresenta 0; e

G rappresenta un legame singolo.

[10] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [9], in cui

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi;

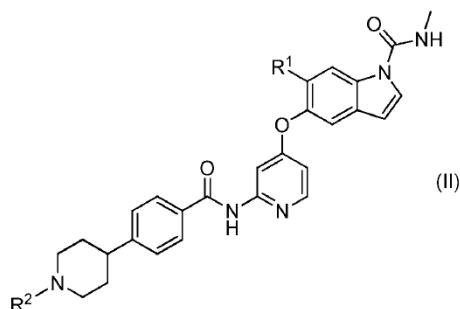
R² rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile o un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi; e

R³ rappresenta un atomo di idrogeno.

[11] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [10], in cui R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi.

[12] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], rappresentato dalla seguente formula (II):

[Chemical Formula 5]



“Chemical formula 5” = Formula chimica 5

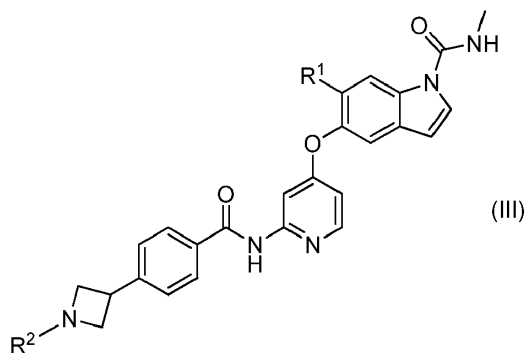
in cui

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi; e

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile o un gruppo C₂₋₆ alchile idrossi.

[13] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [3], rappresentato dalla seguente formula (III):

[Chemical Formula 6]



“Chemical formula 6” = Formula chimica 6

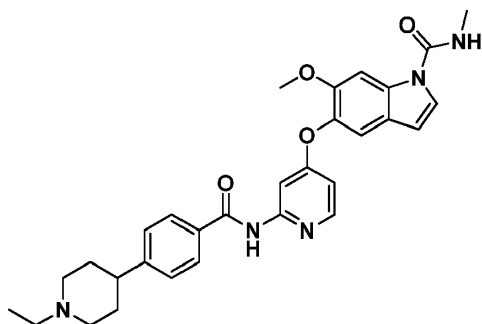
in cui

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi o C₁₋₆ alcossi; e

R² rappresenta un gruppo C₁₋₆ alchile o un gruppo C₂₋₆ alchile idrossi.

[14] 5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:

[Chemical Formula 7]

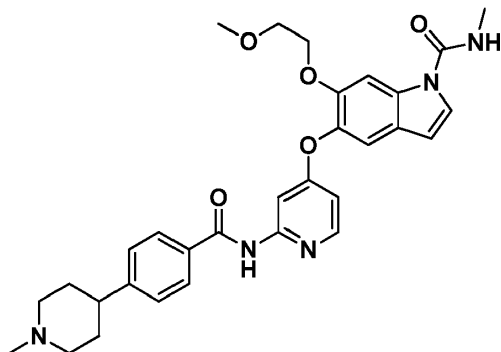


“Chemical formula 7” = Formula chimica 7

[15] 6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:

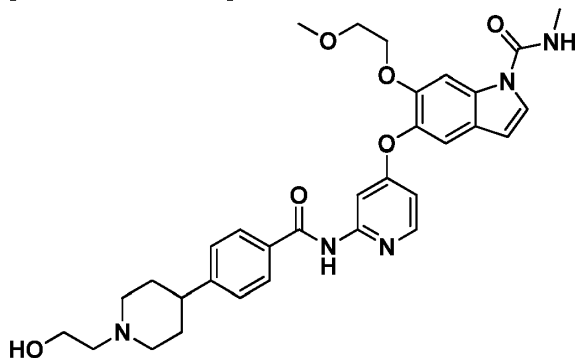
[Chemical Formula 8]



“Chemical formula 8” = Formula chimica 8

[16] 5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-met-ossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:

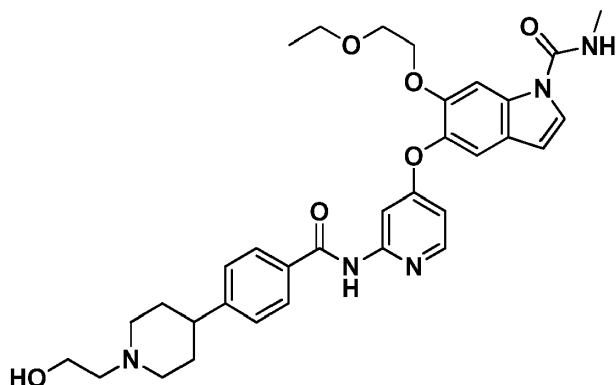
[Chemical Formula 9]



“Chemical formula 9” = Formula chimica 9

[17] 6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:

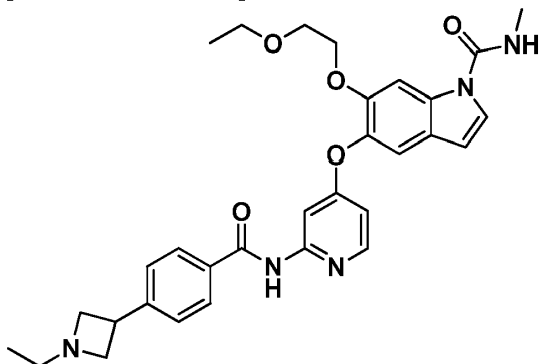
[Chemical Formula 10]



"Chemical formula 10" = Formula chimica 10

[18] 6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-etilazetidini-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale
farmaceuticamente accettabile:

[Chemical Formula 11]



"Chemical formula 11" = Formula chimica 11

[19] Una composizione farmaceutica comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi da [1] a [18].

[20] Un agente terapeutico per il cancro allo stomaco, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il cancro della vescica o il

cancro dell'endometrio comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi da [1] a [18] come principio attivo.

[22] Un agente terapeutico per il carcinoma del polmone non a piccole cellule comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi da [1] a [18] come principio attivo.

[23] Un agente terapeutico per il carcinoma a cellule squamose comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi da [1] a [18] come principio attivo.

[24] Un inibitore dell'FGFR per l'uso nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi da [1] a [18] come principio attivo.

[25] Il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [18], per l'uso come agente terapeutico per il cancro allo stomaco, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il cancro alla vescica o il cancro dell'endometrio.

[26] Un impiego del composto o del suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi dei punti da [1] a [18], per la fabbricazione di un agente terapeutico per il cancro allo stomaco, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il cancro alla vescica o il cancro dell'endometrio.

Effetti vantaggiosi dell'invenzione

[11] Il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile presenta azioni inibitorie di FGFR1, FGFR2 e FGFR3 come mostrato nei dati di attività ottenuti negli esempi di test farmacologici descritti più avanti. Inoltre, il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile presenta un'azione inibitoria selettiva di FGFR1, FGFR2 o FGFR3, invece di un'azione inibitoria di KDR o HUVEC. Di conseguenza, il composto (IA) della presente invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile ha un potenziale impiego per un agente terapeutico per il cancro allo stomaco, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, incluso il carcinoma a cellule squamose polmonari, il cancro della vescica o il cancro dell'endometrio.

Descrizione delle forme di realizzazione

[12] La presente invenzione è ora descritta in dettaglio definendo simboli e termini usati nel presente documento e descrivendo le forme di realizzazione e simili della presente invenzione.

[13] Nel presente documento, una formula strutturale di un composto può rappresentare un dato isomero per convenienza, ma il composto della presente invenzione comprende isomeri, come tutti gli isomeri geometrici strutturalmente formati dal composto, isomeri ottici basati su carbonio asimmetrico, stereoisomeri, rotameri e tautomeri, e miscele di questi isomeri, e quindi non è limitata alla formula data per comodità, ma può essere uno qualsiasi degli isomeri e delle miscele. Di conseguenza, il composto della presente invenzione può avere uno o

più atomi di carbonio asimmetrico nella molecola e può esserci un principio otticamente attivo e un racemato, e la presente invenzione non è limitata, ma include tutti questi. Resta inteso comunque che alcuni isomeri, racemati e miscele di isomeri possono mostrare una maggiore attività rispetto agli altri. Inoltre, esiste un polimorfismo dei cristalli che inoltre non limita la presente invenzione e il composto della presente invenzione può essere in una qualsiasi delle singole forme cristalline o una miscela di due o più forme cristalline e il composto della presente invenzione comprende una forma amorfa e abbraccia un'anidride e un solvato come un idrato.

[14] La presente invenzione comprende un composto marcato con isotopo del composto (IA) della presente invenzione e un suo sale farmaceuticamente accettabile. Il composto marcato con isotopo è equivalente al composto rappresentato dalla formula (IA), tranne che uno o più atomi sono sostituiti da uno o più atomi con una massa atomica o un numero di massa diverso da quelli normalmente presenti in natura. Esempi di un isotopo che possono essere incorporati nel composto della presente invenzione includono isotopi di idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, fluoro, iodio, bromo e cloro, quali ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I e ^{125}I .

[15] Il composto marcato con isotopi, come un composto in cui è incorporato un isotopo radioattivo di, ad esempio, ^3H e/o ^{14}C , è utile per un dosaggio di distribuzione dei tessuti per un farmaco e/o una matrice. Gli isotopi ^3H e ^{14}C sono considerati utili perché questi isotopi

possono essere facilmente preparati e rilevati. Gli isotopi ^{11}C e ^{18}F sono considerati utili nella PET (tomografia a emissione di positroni), l'isotopo ^{125}I è considerato utile nella SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli) e può essere utile per l'imaging cerebrale. La sostituzione con un isotopo più pesante come ^2H causa, a causa della sua stabilità metabolica superiore, alcuni vantaggi, in un trattamento, ad esempio l'estensione dell'emivita in vivo o la riduzione di una dose necessaria e pertanto è considerato utile in determinate circostanze. Il composto marcato con isotopi può essere preparato in modo simile utilizzando un reagente marcato con isotopi prontamente disponibile, anziché un reagente non marcato con isotopi ed eseguendo processi descritti negli schemi e/o negli esempi descritti di seguito.

[16] Il composto (IA) della presente invenzione può essere utilizzato come sonda chimica per catturare una proteina bersaglio di un composto biologicamente attivo a basso peso molecolare. In particolare, il composto della presente invenzione può essere trasformato in una sonda di cromatografia di affinità, probe di fotoaffinità o simile introducendo un gruppo di marcatura, un linker o simili in una porzione diversa da una porzione strutturale indispensabile all'espressione dell'attività del composto mediante un metodo descritto in J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5, 2003, p. 492-498, WO2007/139149 o simili.

[17] Esempi del gruppo di marcatura, del linker o simili usati in tale sonda chimica comprendono gruppi appartenenti ai seguenti gruppi da (1) a (5).

(1) Gruppi di marcatura delle proteine quali gruppi di marcatura di fotoaffinità (come un gruppo benzoile, un gruppo benzofenone, un gruppo azide, un gruppo azide di carbonile, un gruppo diaziridina, un gruppo enone, un gruppo diazo e un gruppo nitro) e gruppi di affinità chimica (come un gruppo chetone in cui un atomo di carbonio alfa è sostituito da un atomo di alogeno, un gruppo carbamoile, un gruppo estere, un gruppo alchiltio, un recettore di Michael di un chetone α,β non saturato, estere o simili e un gruppo ossirano);

(2) linker scindibili come -S-S-, -O-Si-O-, un monosaccaride (come un gruppo di glucosio o un gruppo di galattosio) e un disaccaride (come il lattosio) e linker oligopeptide che possono essere scissi mediante una reazione enzimatica;

(3) gruppi di fishing tag come biotina e un gruppo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionile;

(4) gruppi di marcatura radioattivi come ^{125}I , ^{32}P , ^3H e ^{14}C ; Gruppi di marcatura a fluorescenza come fluoresceina, rodamina, dansile, umbelliferone, 7-nitrofurazanil e un gruppo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionile; gruppi chemiluminescenti quali luciferina e luminolo; e marcatori capaci di rilevare ioni metallici pesanti come ioni metallici lantanoide e ioni radio;

e

(5) gruppi da legare a un trasportatore di fase solida come microsfere di vetro, un letto di vetro, una piastra di microtitolazione, microsfere di agarosio, un letto di agarosio, microsfere di polistirolo, un letto di polistirolo, microsfere di nylon e un letto in nylon.

[18] Una sonda preparata introducendo nel composto della presente invenzione un gruppo di marcatura o simili scelto tra i gruppi precedentemente descritti da (1) a (5) con il metodo descritto in una qualsiasi delle letterature sopra citate o simili può essere utilizzata come sonda chimica per identificare una proteina marcatore utile per la ricerca di un nuovo potenziale bersaglio farmacologico.

[19] Un "atomo di alogeno" come qui impiegato indica un atomo di fluoro, un atomo di cloro, un atomo di bromo o un atomo di iodio.

[20] Un "eteroatomo" come qui impiegato indica un atomo di azoto, un atomo di zolfo o un atomo di ossigeno.

[21] Un "gruppo C₁₋₆ alchile" come qui impiegato indica un gruppo alchile lineare o ramificato avente da 1 a 6 atomi di carbonio che è un gruppo monovalente indotto dalla rimozione di un atomo di idrogeno arbitrario da un idrocarburo alifatico avente da 1 a 6 atomi di carbonio. Esempi di tale gruppo comprendono un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile, un gruppo terz-butile, un gruppo n-pentile, un gruppo isopentile, un gruppo sec-pentile, un gruppo neopentile, un gruppo 1-metilbutile, un gruppo 2-metilbutile, un gruppo 1,1-dimetilpropile, un gruppo 1,2-dimetilpropile, un gruppo n-

esile, un gruppo isoesile, un gruppo 1-metilpentile, un gruppo 2-metilpentile, un gruppo 3-metilpentile, un gruppo 1,1-dimetilbutile, un gruppo 1,2-dimetilbutile, un gruppo 2,2-dimetilbutile, un gruppo 1,3-dimetilbutile, un gruppo 2,3-dimetilbutile, un gruppo 3,3-dimetilbutile, un gruppo 1-etilbutile, un gruppo 2-etilbutile, un gruppo 1,1,2-trimetilpropile, un gruppo 1,2,2-trimetilpropile, un gruppo 1-etil-1-metilpropile, un gruppo 1-etil-2-metilpropile e simili. Più specificamente, è un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile, un gruppo terz-butile e simili ed è preferibilmente un gruppo metile, un gruppo etile o un gruppo isopropile.

[22] Un “gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno” come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alchile sopra descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari possono essere sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo monofluorometile, un gruppo difluorometile, un gruppo trifluorometile, un gruppo 2-fluoroetile, un gruppo 2,2-difluoroetile, un gruppo 2,2,2-trifluoroetile, un gruppo monoclorometile, un gruppo diclorometile, un gruppo triclorometile, un gruppo 2-cloroetile, un gruppo 2,2-dicloroetile, un gruppo 2,2,2-tricloroetile, un gruppo 3-fluoropropile e simili. Come atomo di alogeno usato per la sostituzione, specificamente, ad esempio, è preferibilmente

usato un atomo di fluoro, un atomo di cloro o simili ed è preferibilmente utilizzato un atomo di fluoro.

[23] Un "gruppo C₂₋₆ alchile" come qui impiegato indica un gruppo alchile lineare o ramificato avente da 2 a 6 atomi di carbonio che è un gruppo monovalente indotto dalla rimozione di un atomo di idrogeno arbitrario da un idrocarburo alifatico avente da 2 a 6 atomi di carbonio. Esempi di tale gruppo comprendono un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile, un gruppo terz-butile, un gruppo n-pentile, un gruppo isopentile, un gruppo sec-pentile, un gruppo neopentile, un gruppo 1-metilbutile, un gruppo 2-metilbutile, un gruppo 1,1-dimetilpropile, un gruppo 1,2-dimetilpropile, un gruppo n-esile, un gruppo iso-esile, un gruppo 1-metilpentile, un gruppo 2-metilpentile, un gruppo 3-metilpentile, un gruppo 1,1-dimetilbutile, un gruppo 1,2-dimetilbutile, un gruppo 2,2-dimetilbutile, un gruppo 1,3-dimetilbutile, un gruppo 2,3-dimetilbutile, un gruppo 3,3-dimetilbutile, un gruppo 1-etilbutile, un gruppo 2-etilbutile, un gruppo 1,1,2-trimetilpropile, un gruppo 1,2,2-trimetilpropile, un gruppo 1-etil-1-metilpropile e un gruppo 1-etil-2-metilpropile. Più specificamente, è un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile o un gruppo terz-butile ed è preferibilmente un gruppo etile.

[24] Un "gruppo C₂₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno" come qui impiegato indica il gruppo C₂₋₆ alchile sopra

descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari possono essere sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono 2-fluoroetile, un gruppo 2,2-difluoroetile, un gruppo 2,2,2-trifluoroetile, un gruppo 2-cloroetile, un gruppo 2,2-dicloroetile, un gruppo 2,2,2-tricloroetile e un gruppo 3-fluoropropile. Come atomo di alogeno usato per la sostituzione, specificamente, ad esempio, è preferibilmente usato un atomo di fluoro, un atomo di cloro o simili ed è preferibilmente utilizzato un atomo di fluoro.

[25] Un "gruppo C₁₋₆ alchile idrossi" come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alchile sopra descritto in cui un atomo di idrogeno arbitrario è sostituito da un gruppo idrossile. La posizione da sostituire con un gruppo idrossile non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo idrossimetile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 1-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 1-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile e simili. È preferibilmente un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 2-idrossipropile o un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile.

[26] Un "gruppo C₂₋₆ alchile idrossi" come qui impiegato indica un gruppo alchile lineare o ramificato avente da 2 a 6 atomi di carbonio che è un gruppo monovalente indotto dalla rimozione di un atomo di idrogeno arbitrario da un idrocarburo alifatico avente da 2 a 6 atomi di carbonio, in cui un atomo di idrogeno arbitrario è sostituito da un gruppo idrossile. La posizione da sostituire con un gruppo idrossile non è

particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 1-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 1-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile e simili. È preferibilmente un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 2-idrossipropile o un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile.

[27] Un "gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno" come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alchile idrossi sopra descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari possono essere sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata. Come atomo di alogeno da usare per la sostituzione, specificamente, ad esempio, è preferibilmente usato un atomo di fluoro, un atomo di cloro o simili ed è preferibilmente utilizzato un atomo di fluoro.

[28] Un "gruppo C₁₋₆ alcossi" come qui impiegato indica il "gruppo C₁₋₆ alchile" sopra definito, avente un atomo di ossigeno legato ad un suo terminale ed esempi di tale gruppo comprendono un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo n-propossi, un gruppo isopropossi, un gruppo n-butossi, un gruppo isobutossi, un gruppo sec-butossi, un gruppo terz-butossi, un gruppo n-pentilossi, un gruppo isopentilossi, un gruppo sec-pentilossi, un gruppo 1-metilbutossi, un gruppo 2-metilbutossi, un gruppo 1,1-dimetilpropossi, un gruppo 1,2-dimetilpropossi, un gruppo n-esilossi, un gruppo iso-esilossi, un gruppo 1-metilpentilossi, un gruppo 2-metilpentilossi, un gruppo 3-

metilpentilossi, un gruppo 1,1-dimetilbutossi, un gruppo 1,2-dimetilbutossi, un gruppo 2,2-dimetilbutossi, un gruppo 1,3-dimetilbutossi, un gruppo 2,3-dimetilbutossi, un gruppo 3,3-dimetilbutossi, un gruppo 1-etilbutossi, un gruppo 2-etilbutossi, un gruppo 1,1,2-trimetilpropossi, un gruppo 1,2,2-trimetilpropossi, un gruppo 1-etil-1-metilpropossi, un gruppo 1-etil-2-metilpropossi e simili, e più specificamente, è un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo n-propossi, un gruppo isopropossi, un gruppo n-butossi, un gruppo isobutossi, un gruppo sec-butossi, un gruppo n-pentilossi, un gruppo isopentilossi, un gruppo n-esilossi, un gruppo iso-esilossi o simili ed è preferibilmente un gruppo metossi, un gruppo etossi o un gruppo isopropossi.

[29] Un “gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno” come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alcossi sopra descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari sono sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo monofluorometossi, un gruppo difluorometossi, un gruppo trifluorometossi, un gruppo 2-fluoroetossi, un gruppo 2,2-difluoroetossi, un gruppo 2,2,2-trifluoroetossi, un gruppo monoclorometossi, un gruppo diclorometossi, un gruppo triclorometossi, un gruppo 2-cloroetossi, un gruppo 2,2-dicloroetossi, un gruppo 2,2,2-tricloroetossi, un gruppo 3-fluoropropossi e simili.

[30] Un "gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da un gruppo idrossile" come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alcossi sopra descritto in cui un atomo di idrogeno arbitrario può essere sostituito da un gruppo idrossile. La posizione da sostituire con un gruppo idrossile non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo 2-idrossietossi, un gruppo 2-idrossipropossi e un gruppo 3-idrossipropossi. Preferibilmente, è un gruppo 2-idrossietossi.

[31] Un "gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi" come qui impiegato indica il suddetto "gruppo C₁₋₆ alcossi" in cui un atomo di idrogeno arbitrario è sostituito dal "gruppo C₁₋₆ alchile" sopra definito ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo metossimetossi, un gruppo etossimetossi, un gruppo n-propossimetossi, un gruppo 2-metossietossi, un gruppo 2-etossietossi, un gruppo 3-metossipropossi e simili. Preferibilmente, si tratta di un gruppo 2-metossietossi, un gruppo 2-etossietossi o un gruppo 3-metossipropossi.

[32] Un "gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi opzionalmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno" come qui impiegato indica il gruppo "C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi" sopra descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari possono essere sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo monofluorometossimetossi, un gruppo difluorometossimetossi, un gruppo monofluoroetossimetossi, un gruppo difluoroetossimetossi, un gruppo monofluorometossetossi, un gruppo trifluorometossetossi, un

gruppo difluorometossietossi, un gruppo monofluoroetossietossi, un gruppo difluoroetossietossi e simili.

[33] Un "gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi" come qui impiegato indica il suddetto "gruppo C₁₋₆ alchile" in cui un atomo di idrogeno arbitrario è sostituito dal "gruppo C₁₋₆ alchile" sopra definito ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo metossimetile, un gruppo etossimetile, un gruppo n-propossimetile, un gruppo 2-metossietile, un gruppo 2-etossietile e un gruppo 3-metossipropile. Preferibilmente, è un gruppo metossimetile.

[34] Un "gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi opzionalmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno" come qui impiegato indica il gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi sopra descritto in cui da 1 a 3 atomi di idrogeno arbitrari possono essere sostituiti da un atomo di alogeno. La posizione da sostituire con un atomo di alogeno non è particolarmente limitata ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo monofluorometossimetile, un gruppo difluorometossimetile, un gruppo monofluoroetossimetile, un gruppo difluoroetossimetile, un gruppo monofluorometossietile, un gruppo trifluorometossietile, un gruppo difluorometossietile, un gruppo monofluoroetossietile e un gruppo difluoroetossietile.

[35] Un "gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino" come qui impiegato indica un gruppo ammino in cui un atomo di idrogeno è sostituito dal "gruppo C₁₋₆ alchile" definito sopra ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo metilammino, un gruppo n-propilammino, un

gruppo isopropilammino, un gruppo n-butilammino, un gruppo isobutilammino, un gruppo sec-butilammino, un gruppo terz-butilammino, un gruppo n-pentilammino, un gruppo isopentilammino, un gruppo sec-pentilammino, un gruppo neopentilammino, un gruppo 1-metilbutilammino, un gruppo 2-metilbutilammino, un gruppo 1,1-dimetilpropilammino, un gruppo 1,2-dimetilpropilammino, un gruppo n-esilammino, un gruppo iso-esilammino, un gruppo 1-metilpentilammino, un gruppo 2-metilpentilammino, un gruppo 3-metilpentilammino, un gruppo 1,1-dimetilbutilammino, un gruppo 1,2-dimetilbutilammino, un gruppo 2,2-dimetilbutilammino, un gruppo 1,3-dimetilbutilammino, un gruppo 2,3-dimetilbutilammino, un gruppo 3,3-dimetilbutilammino, un gruppo 1-etilbutilammino, un gruppo 2-etilbutilammino, un gruppo 1,1,2-trimetilpropilammino, un gruppo 1,2,2-trimetilpropilammino, un gruppo 1-etil-1-metilpropilammino e un gruppo 1-etil-2 metilpropilammino ed è preferibilmente un gruppo metilammino o simili.

[36] Un "gruppo di-C₁₋₆ alchilammino" come qui impiegato indica un gruppo ammino in cui due atomi di idrogeno sono sostituiti dagli stessi "gruppi C₁₋₆ alchile" o da gruppi diversi sopra definiti ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo N,N-dietilammino, un gruppo N,N-di-n-propilammino, un gruppo N,N-diisopropilammino, un gruppo N,N-di-n-butilammino, un gruppo N,N-di-isobutilammino, un gruppo N,N-di-sec-butilammino, un gruppo N,N-di-terz-butilammino, un gruppo N-etil-N-metilammino, un gruppo N-n-propil-N-metilammino, un gruppo N-isopropil-N-

metilammino, un gruppo N-butil-N-metilammino, un gruppo N-isobutil-N-metilammino, un gruppo N-sec-butil-N-metilammino e un gruppo N-tert-butil-N-metilammino ed è preferibilmente un gruppo N,N-dimetilammino o simili.

[37] Un "gruppo C₂₋₆ acile" come qui impiegato indica un gruppo contenente un gruppo atomico ottenuto escludendo un gruppo OH da un gruppo carbossilico di un acido carbossilico alifatico avente da 2 a 6 atomi di carbonio ed esempi specifici di tale gruppo includono un gruppo acetile, un gruppo propionile e un gruppo butiloile.

[38] Un "gruppo osso" come qui impiegato indica un sostituito in cui un atomo di ossigeno è legato su un atomo di carbonio o un atomo di azoto e un esempio specifico di una struttura in cui un atomo di ossigeno è legato su un atomo di carbonio include un gruppo carbonile e un esempio specifico di un gruppo in cui un atomo di ossigeno è legato su un atomo di azoto include N-ossido.

[39] Un "gruppo C₃₋₅-eteroarilene" come qui impiegato indica un gruppo bivalente avente da 3 a 5 atomi di carbonio che formano un anello che viene indotto rimuovendo 2 atomi di idrogeno arbitrari da un composto eteroaromatico avente da 1 a 2 eteroatomi come atomi che formano l'anello, ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo furilene, un gruppo tienilene, un gruppo pirrolilene, un gruppo imidazolilene, un gruppo tiazolilene, un gruppo pirazolilene, un gruppo ossazolilene, un gruppo isoossazolilene, un gruppo isotiazolilene, un gruppo furazanilene, un gruppo piridilene, un gruppo pirazinilene, un

gruppo piridazinilene, un gruppo pirimidinilene e simili, ed è preferibilmente un gruppo piridilene, un gruppo pirazolilene o un gruppo tienilene.

[40] Un gruppo "C₃₋₅ eterociclico non aromatico contenente azoto" come qui impiegato indica un gruppo ciclico non aromatico monovalente avente da 3 a 5 atomi di carbonio che formano un anello e avente da 1 a 2 atomi di azoto tra gli atomi che formano l'anello ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo azetidilene, un gruppo pirrolidinilene, un gruppo pirazolidinilene, un gruppo imidazolidinilene, un gruppo piperidinilene, un gruppo piperazinilene, un gruppo isoossazolidinilene, un gruppo isotiazolidinilene, un gruppo morfolinilene, un gruppo tiomorfolinilene e simili.

[41] Un "eterociclo C₃₋₅ non aromatico contenente azoto" come qui impiegato indica un anello non aromatico avente da 3 a 5 atomi di carbonio che formano l'anello e avente da 1 a 2 atomi di azoto tra gli atomi che formano l'anello ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un anello azetidico, un anello pirrolidinico, un anello pirazolidinico, un anello imidazolidinico, un anello piperidinico, un anello piperazinico, un anello isoossazolidinico, un anello isotiazolidinico, un anello morfolinico, un anello tiomorfolinico e simili.

[42] Un "gruppo C₆₋₁₀ arilene" come qui impiegato indica un gruppo bivalente indotto dalla rimozione di due atomi di idrogeno arbitrari da un idrocarburo aromatico avente da 6 a 10 atomi di carbonio ed esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo fenilene, un

gruppo naftilene, un gruppo indenilene, un gruppo azulenilene, un gruppo eptalenilene e simili, ed è preferibilmente un gruppo fenilene.

[43] Nella formula qui utilizzata, n rappresenta da 0 a 2. Preferibilmente n è 0 o 1, e più preferibilmente n è 0.

[44] Nella formula qui utilizzata, A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene, preferibilmente un gruppo fenilene, un gruppo tienilene, un gruppo piridilene o un gruppo pirzolidilene e più preferibilmente un gruppo fenilene.

[45] Nella formula qui utilizzata, G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂-, preferibilmente un legame singolo o un atomo di ossigeno e più preferibilmente un legame singolo.

[46] Nella formula qui utilizzata, E rappresenta l'eterociclo C₃₋₅ non aromatico contenente sopra descritto e specificamente, ad esempio, un anello azetidico, un anello pirrolidico, un anello piperidinico o un anello piperazinicco, preferibilmente un anello azetidico o un anello piperidinico, e più preferibilmente un anello piperidinico.

[47] Nella formula qui utilizzata, R¹ rappresenta un gruppo ciano, un gruppo alchilammino mono-C₁₋₆, un gruppo alchilammino di-C₁₋₆, un gruppo C₂₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno.

Preferibilmente, è un gruppo C₁₋₆ alcossi o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi. Esempi specifici di tale gruppo comprendono un gruppo ciano, un gruppo metilammino, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo n-propossile, un gruppo isopropossi, un gruppo n-butossi, un gruppo isobutossi, un gruppo sec-butossi, un gruppo n-pentilossi, un gruppo isopentilossi, un gruppo n-esilossi, un gruppo iso-esilossi, un gruppo monofluorometossi, un gruppo difluorometossi, un gruppo 2-fluoroetossi, un gruppo 2,2-difluoroetossi, un gruppo 3-fluoropropossi, un gruppo 2-idrossietossi, un gruppo metossimetile, un gruppo etossimetile, un gruppo n-propossimetile, un gruppo etossimetossi, un gruppo n-propossimetossi, un gruppo 2-metossietossi, un gruppo 2-etossietossi, un gruppo 3-metossipropossi, un gruppo monofluorometossimetossi, un gruppo difluorometossimetossi, un gruppo monofluoroetossimetossi, un gruppo difluoroetossimetossi, un gruppo monofluorometossietossi, un gruppo difluoroetossietossi, un gruppo trifluorometossetossi, un gruppo monofluoroetossietossi e un gruppo difluoroetossietossi. Esempi preferibili comprendono un gruppo ciano, un gruppo N,N-dimetilammino, un gruppo etile, un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo isopropossi, un gruppo 3-fluoropropossi, un gruppo 2-idrossietossi, un gruppo metossimetile, un gruppo 2-metossietossi, un gruppo 2-etossietossi e un gruppo 3-metossipropossi, tra i quali si preferisce un gruppo metossi, un gruppo 2-metossietossi, un gruppo 2-

etossietossi e simili e un gruppo 2-metossietossi e un gruppo 2-etossietossi sono più preferiti.

[48] Nella formula qui usata, R^2 rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C_{2-6} acile eventualmente sostituito da un sostituito scelto tra il gruppo S, un gruppo C_{1-6} alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C_{1-6} alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno oppure un gruppo eterociclico non aromatico C_{3-5} contenente azoto. Qui, il gruppo S rappresenta un gruppo costituito da un gruppo idrossile, un gruppo mono- C_{1-6} alchilammino, un gruppo di- C_{1-6} alchilammino, un gruppo C_{1-6} alcossi e un gruppo C_{3-5} eterociclico non aromatico contenente azoto. Preferibilmente, è un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{1-6} alchile idrossi e più preferibilmente è un atomo di idrogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{1-6} alchile idrossi. Esempi specifici di R^2 includono un atomo di idrogeno, un atomo di fluoro, un atomo di cloro, un atomo di bromo, un atomo di iodio, un gruppo idrossile, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile, un gruppo terz-butile, un gruppo monofluorometile, un gruppo difluorometile, un gruppo trifluorometile, un gruppo 2-fluoroetile, un gruppo 2,2-difluoroetile, un gruppo 2,2,2-trifluoroetile, un gruppo monoclorometile, un gruppo diclorometile, un gruppo triclorometile, un gruppo 2-cloroetile, un gruppo 2,2-dicloroetile,

un gruppo 2,2,2-tricloroetile, un gruppo 3-fluoropropile, un gruppo idrossimetile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 1-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 1-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile, un gruppo azetidinale, un gruppo pirrolidinile, un gruppo piperidinile e un gruppo piperazinile. Preferibilmente, è un atomo di idrogeno, un atomo di fluoro, un gruppo idrossile, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo idrossimetile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 1-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 1-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile, un gruppo azetidinale, un gruppo pirrolidinile o un gruppo piperidinile e più preferibilmente è un gruppo metile, un gruppo etile o un gruppo 2-idrossietile.

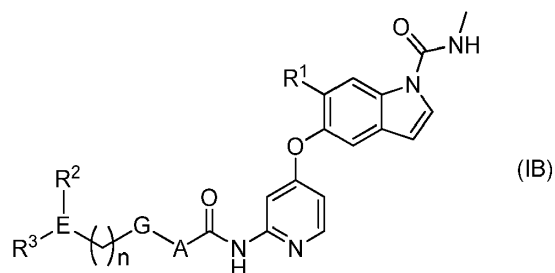
[49] Nella formula qui usata, R^3 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo osso, un gruppo C_{1-6} alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo C_{1-6} alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno. Preferibilmente, è un atomo di idrogeno, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{1-6} alcossi. Specificamente, è preferibilmente un atomo di idrogeno, un gruppo metile o un gruppo etile e più preferibilmente un atomo di idrogeno.

[50] Nella formula qui usata, R^4 rappresenta un gruppo C_{1-6} alchile. Preferibilmente, è un gruppo metile.

[51] Tuttavia, se E rappresenta un anello azetidinicco e R^2 o R^3 è presente su un atomo di azoto dell'anello azetidinicco, questo R^2 o R^3

non rappresenta un atomo di idrogeno. Inoltre, ciascuno di R^2 e R^3 è un atomo o un gruppo sostituito in una posizione arbitraria su E, vale a dire, in una posizione arbitraria sull'eterociclo C_{3-5} non aromatico contenente azoto contenente azoto.

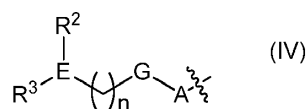
[52] Nella seguente formula (IB),
[Chemical Formula 12]



“Chemical formula 12” = Formula chimica 12

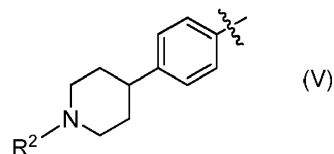
una struttura parziale rappresentata dalla seguente formula (IV) è preferibilmente una struttura parziale rappresentata dalla seguente formula (V) o (VI), e più preferibilmente una struttura parziale presentata dalla formula (V).

[Chemical Formula 13]



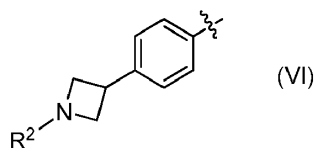
“Chemical formula 13” = Formula chimica 13

[Chemical Formula 14]



“Chemical formula 14” = Formula chimica 14

[Chemical Formula 15]



“Chemical formula 15” = Formula chimica 15

[53] Nella formula (V), R^2 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{2-6} alchile idrossi ed esempi specifici includono un atomo di idrogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo propile, un gruppo isopropile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile e simili. È preferibilmente un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 2-idrossipropile o un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile.

[54] Nella formula (V), R^2 rappresenta un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{2-6} alchile idrossi ed esempi specifici includono un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo propile, un gruppo isopropile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile e simili. È preferibilmente un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 2-idrossipropile o un gruppo 2-idrossi-2,2-dimetiletile.

[55] Un composto della presente invenzione è preferibilmente uno qualsiasi dei seguenti composti o simili o loro sali farmaceuticamente accettabili:

5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide;

6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide;

5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-met-ossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide;

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide;

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-etilazetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide.

[56] Esempi di un "sale" come qui usato comprendono sali con acidi inorganici, sali con acidi organici e sali con amminoacidi e in particolare sali farmaceuticamente accettabili. Inoltre, un sale del composto della presente invenzione comprende un'anidride di un suo sale farmaceuticamente accettabile e un solvato, come un idrato, del sale farmaceuticamente accettabile.

[57] Esempi preferibili di un sale con un acido inorganico includono sali con acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico e simili ed esempi preferiti di un sale con un acido organico includono sali con acido acetico, acido succinico, acido fumarico, acido maleico, acido tartarico, acido citrico, acido lattico, acido stearico, acido benzoico, acido metanesolfonico, acido etanesolfonico, acido p-toluensolfonico e simili.

[58] Esempi preferiti di un sale con un aminoacido includono sali con acido aspartico e acido glutammico e simili.

[59] Il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile può essere formulato con un metodo generale e la forma di dosaggio può essere, ad esempio, una formulazione orale (come una compressa, un granulo, una polvere, una capsula, uno sciroppo o simili), una formulazione di iniezione (per somministrazione endovenosa, somministrazione intramuscolare, somministrazione sottocutanea, somministrazione intraperitoneale o simili) o una formulazione esterna (ad esempio un farmaco assorbibile transdermico (compreso un unguento, un cerotto e simili), un contagocce per occhi, gocce nasali, una supposta o simili).

[60] Per produrre una formulazione solida orale, si può eventualmente aggiungere un veicolo, un legante, un disgregante, un lubrificante, un colorante e simili, al composto (IA) della presente invenzione o al suo sale farmaceuticamente accettabile, e la miscela risultante può essere preparata con un metodo convenzionale in compresse, granulati, polveri o capsule. Inoltre, le compresse, granulati, polveri, capsule o simili possono essere rivestiti con un film, se necessario.

Esempi del veicolo comprendono lattosio, amido di mais, cellulosa cristallina e simili, esempi del legante comprendono idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa e simili, esempi di disgregante includono carbossimetilcellulosa di calcio, croscarmellosa di sodio e simili, esempi del lubrificante includono magnesio stearato, calcio stearato e simili, un esempio del colorante comprende ossido di

titanio e simili ed esempi di un agente di rivestimento film comprendono idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa e simili, ma questi componenti non sono limitati agli esempi summenzionati.

La formulazione solida come una compressa, una capsula, un granulo o una polvere può contenere il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile in un contenuto generalmente compreso tra 0,001 e 99,5% in peso e specificamente tra 0,001 e 90% in peso.

[61] Per la produzione di una formulazione per iniezione (per somministrazione endovenosa, somministrazione intramuscolare, somministrazione sottocutanea, somministrazione intraperitoneale o simili), vengono aggiunti un regolatore di pH, un tampone, un agente sospensivo, un agente solubilizzante, un antiossidante, un conservante (un agente antisettico), un agente di regolazione della tonicità e simili, se necessario, al composto (IA) della presente invenzione o al suo sale farmaceuticamente accettabile e la miscela risultante può essere preparata in una formulazione per iniezione con un metodo convenzionale. Inoltre, il risultante può essere liofilizzato per essere utilizzato come prodotto liofilizzato da sciogliere prima dell'uso.

Esempi del regolatore del pH e del tampone comprendono acidi organici o acidi inorganici e/o sali farmaceuticamente accettabili, esempi di agenti sospendenti includono metilcellulosa, polisorbato 80, sodio carbossimetilcellulosa e simili, esempi di agente solubilizzante includono polisorbato 80, poliossietilene sorbitan monolaurato e simili,

un esempio degli antiossidanti comprende α -tocoferolo e simili, esempi del conservante comprendono metil-paraossibenzoato, etio-paraossibenzoato e simili ed esempi dell'agente di regolazione della tonicità includono zucchero d'uva, cloruro di sodio, mannitolo e simili, ma questi componenti non sono limitati agli esempi summenzionati.

Una tale formulazione per iniezione può contenere il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile in un contenuto generalmente compreso tra 0,000001 e 99,5% in peso e specificamente tra 0,00001 e 90% in peso.

[62] Per produrre una formulazione esterna, si aggiunge un materiale base al composto (IA) della presente invenzione o al suo sale farmaceuticamente accettabile e, se necessario, vengono aggiunti ad esempio un conservante, uno stabilizzante, un regolatore di pH, un antiossidante, un colorante e simili, e la miscela risultante viene preparata con un metodo convenzionale in, ad esempio, un farmaco assorbibile transdermico (come un unguento o un cerotto), un contagocce per occhi, gocce nasali, una supposta o simili.

Come materiale base da utilizzare, possono essere usati diversi materiali utilizzati, ad esempio, per farmaci, quasi-farmaci e cosmetici. Esempi specifici del materiale comprendono olii animali e vegetali, oli minerali, oli esteri, cere, emulsionanti, alcoli superiori, acidi grassi, olii silicici, tensioattivi, fosfolipidi, alcoli, alcoli polivalenti, polimeri solubili in acqua, minerali argillosi, acqua purificata e simili.

Una tale formulazione esterna può contenere il composto (IA) della presente invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile in un contenuto generalmente compreso tra 0,000001 e 99,5% in peso e specificamente tra 0,00001 e 90% in peso.

[63] Una dose del composto (IA) della presente invenzione o del suo sale farmaceuticamente accettabile dipende dal livello di gravità del sintomo, dall'età, dal sesso e dal peso del paziente, dalla forma di somministrazione e dal tipo di sale, dal tipo specifico di malattia e simili e non è particolarmente limitata a meno che non superi la dose massima del medicinale che può essere somministrata senza causare una reazione avversa inaccettabile e in un paziente adulto viene somministrata una volta o divisa più volte al giorno a una dose per somministrazione orale generalmente da circa 30 µg a 10 g, specificamente da 100 µg a 5 g e più specificamente da 100 µg a 1 g, oppure una dose per somministrazione per iniezione generalmente di circa da 30 µg a 1 g, specificamente da 100 µg a 500 mg e più specificamente da 100 µg a 300 mg.

[64] [Metodo di sintesi generale]

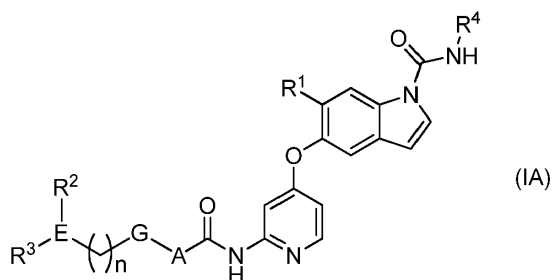
Sarà ora descritto un metodo di produzione del composto (IA) della presente invenzione. Il composto (IA) della presente invenzione può essere sintetizzato utilizzando mezzi di sintesi organici generali e alcuni esempi del composto (IA) della presente invenzione, ad esempio i composti (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9) e (1-10) possono essere sintetizzati dai metodi descritti in [Metodo di

produzione 1] o simili descritti di seguito. Se si usa un gruppo protettivo nei metodi di produzione qui descritti, vengono selezionati e introdotti opportunamente gruppi protettivi noti come ad esempio quelli descritti nel PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC CHEMISTRY di Green, quarta edizione, JOHN WILEY & SONS, INC., e la deprotezione può essere opportunamente eseguita con un metodo noto.

[65] [Metodo di produzione 1]

Metodo di produzione rappresentativo per il composto (IA) della presente invenzione

[Chemical Formula 16]



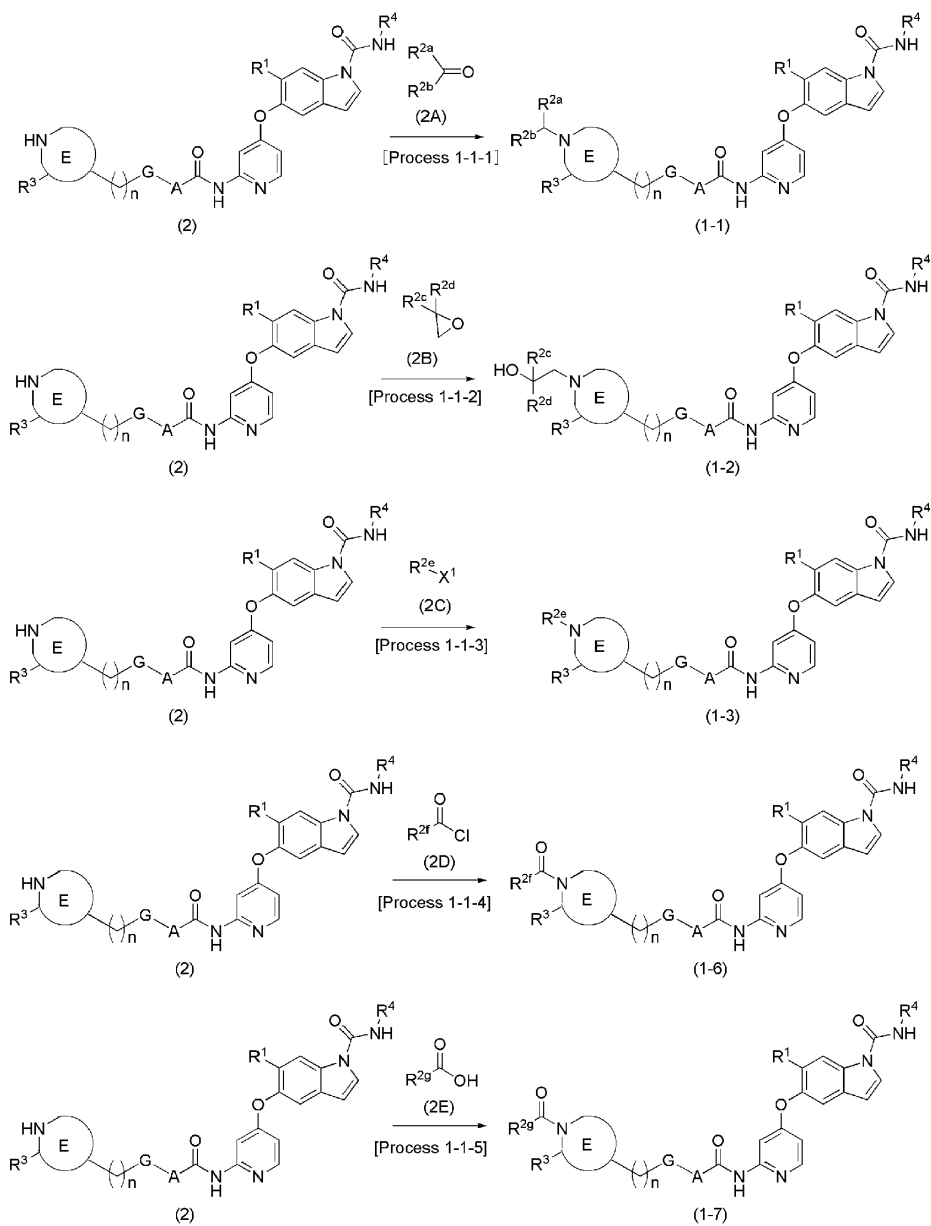
“Chemical formula 16” = Formula chimica 16

in cui R¹, R², R³, A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza.

[66] [Metodo di produzione 1-1]

Metodo di produzione per il composto (1-1), (1-2), (1-3), (1-6) o (1-7)

[Formula chimica 17]



“process” = processo

Nella formula sopra, R¹, R³ (un gruppo osso è escluso), R⁴, A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; R^{2a} e R^{2b} rappresentano ciascuno un atomo di idrogeno, un gruppo C₁₋₅ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno oppure un gruppo C₁₋₅ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di

alogeno; R^{2c} e R^{2d} rappresentano ciascuno un atomo di idrogeno o un gruppo C_{1-4} alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno; R^{2e} rappresenta un gruppo C_{1-6} alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo C_{1-6} alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, se R^{2e} ha un gruppo idrossile, il gruppo idrossile può essere protetto da un gruppo protettivo noto adatto; X^1 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro, un atomo di bromo o un atomo di iodio o un gruppo di solfato uscente come metansolfonato o p-toluensolfonato; R^{2f} rappresenta un gruppo C_{1-5} alchile eventualmente sostituito con un gruppo C_{1-6} alcossi; R^{2g} rappresenta un gruppo idrossi, un gruppo mono- C_{1-6} alchilammino oppure un gruppo C_{1-5} alchile eventualmente sostituito da un gruppo di- C_{1-6} alchilammino, se R^{2g} ha un gruppo idrossile o un gruppo mono- C_{1-6} alchilammino, il gruppo idrossile o il gruppo mono- C_{1-6} alchilammino possono essere protetti da un gruppo protettivo noto adatto.

[67] Un composto (2) può essere prodotto anche mediante un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito, [Metodo di produzione 2] o simili.

I composti (2A), (2B), (2C), (2D) e (2E) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili. Il composto (2A) può essere in qualsiasi forma che va da dimero a multimerico.

[68] [Processo 1-1-1]

In questo processo, il composto (2) e il composto (2A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro in presenza di un agente riducente per dare un composto (1-1). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcool come etanolo, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente dell'acido carbossilico come acido acetico, un solvente idrocarburico aromatico come benzene o toluene, un solvente amidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, acqua o un solvente che sia una miscela di questi. Come agente riducente impiegato in questa reazione, si può usare un composto complesso di idrogeno metallico come boroidruro di sodio, cianoboroidruro di sodio o triacetossiboroidruro di sodio o borano sostituito come il diborano o un complesso piridin-borano. Inoltre, un catalizzatore di riduzione catalitica come il palladio-carbonio può essere utilizzato sotto un'atmosfera di idrogeno. Il composto (2A) può essere usato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 2 equivalenti. L'agente riducente può essere utilizzato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 5 equivalenti. In questa reazione, un acido come l'acido acetico può essere aggiunto in una quantità da 0 a 10

equivalenti. La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[69] [Processo 1-1-2]

In questo processo, il composto (2) e il composto (2B) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (1-2). Un solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione e, ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcool come etanolo, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio o un solvente misto di questi. In questa reazione può essere usata come base un'alchilammina come trietilammina, ammina aromatica come piridina o una base inorganica come carbonato di potassio. Il composto (2B) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 10 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 0 a 10 equivalenti al composto (2). La temperatura di reazione è da 0 °C a 200 °C e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[70] [Processo 1-1-3]

In questo processo, il composto (2) e il composto (2C) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (1-3). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie

in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformamide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere usata come base un'alchilammina come trietilammina, ammina aromatica come piridina o una base inorganica come carbonato di idrogeno di sodio, carbonato di potassio o carbonato di cesio. Il composto (2C) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (2). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Se il gruppo idrossile di R^{2e} è protetto, può essere deprotetto con un metodo noto.

[71] [Processo 1-1-4]

In questo processo, il composto (2) e il composto (2D) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (1-6). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente estere come acetato di etile, un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un

solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere usata come base un'alchilammina come trietilammina, ammina aromatica come piridina o una base inorganica come carbonato di idrogeno di sodio, carbonato di potassio o carbonato di cesio. Il composto (2D) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (2). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[72] [Processo 1-1-5]

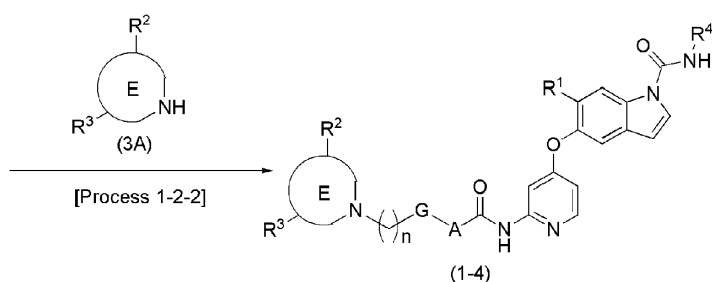
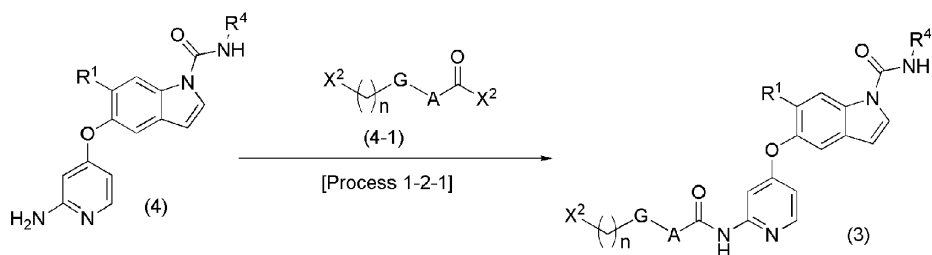
In questo processo, il composto (2) e il composto (2E) vengono fatti reagire l'uno con l'altro usando un agente di condensazione per dare il composto (1-7). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburo aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere utilizzato un agente di condensazione come O-(7-azabenzotriazole-1-

il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato o 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato. Inoltre, 1-idrossibenzotriazolo o simili possono essere utilizzati come additivo. In questa reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (2E) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (2) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 3 equivalenti. L'agente di condensazione può essere utilizzato in una quantità pari agli stessi equivalenti del composto (2E) e la base può essere utilizzata in una quantità di 1 a 10 equivalenti al composto (2). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Se R^{2g} è protetto da un gruppo idrossile o da un gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino, può essere deprotetto con un metodo noto.

[73] [Metodo di produzione 1-2]

Metodo di produzione del composto (1-4)

[Formula chimica 18]



“process” = processo

Nella formula sopra, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; e X^2 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo, oppure un gruppo uscente di solfato come metansolfonato o p-toluensolfonato.

I composti (3) e (4) possono anche essere ottenuti con i metodi descritti nel [Metodo di produzione 3], esempi di produzione di uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

I composti (3A) e (4-1) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti nell'[Esempio di produzione 6], negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[74] [Processo 1-2-1]

In questo processo, il composto (4) e il composto (4-1) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (3). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformamide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (4-1) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (4) ed è preferibilmente usato in una quantità da 2 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. In questo processo si può produrre una forma diacile risultante da una reazione di 2 equivalenti del composto (4-1), ma questa può essere usata direttamente nella seguente reazione.

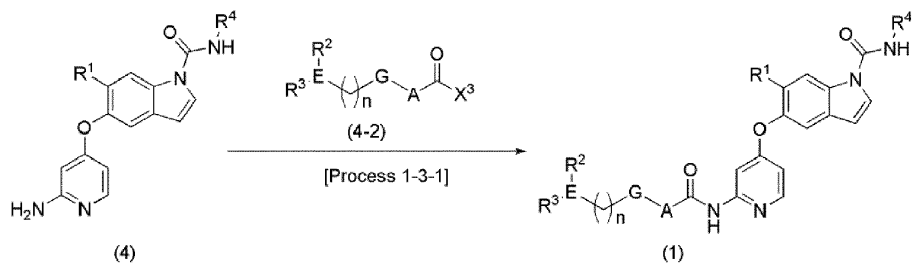
[75] [Processo 1-2-2]

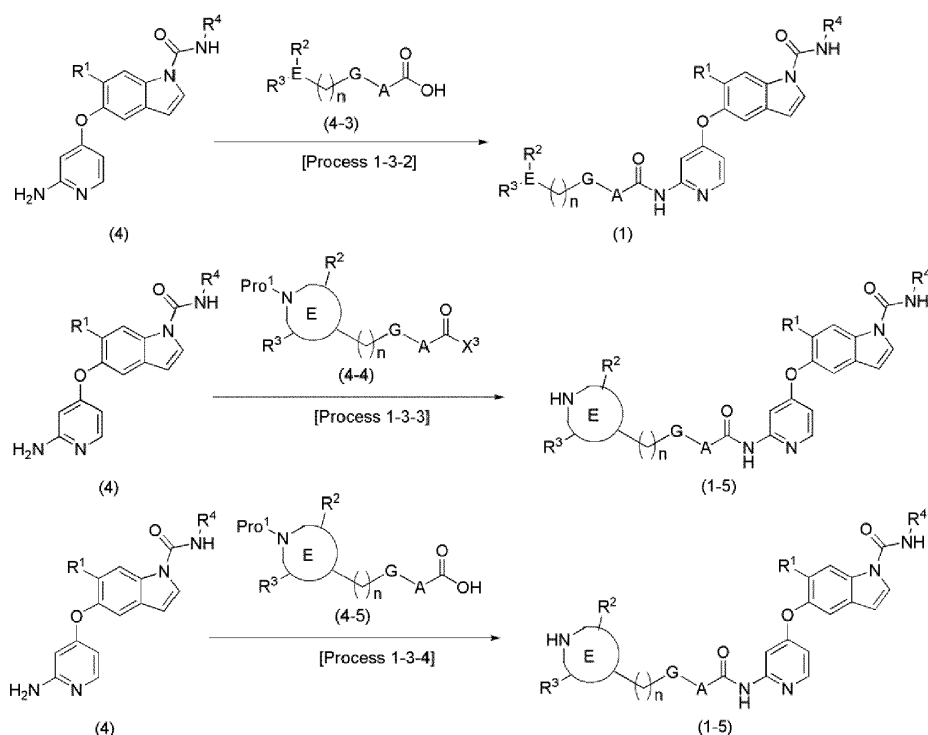
In questo processo, il composto (3) e il composto (3A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (1-4). Un solvente

usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere usata come base un'alchilammina come trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, o una base inorganica come carbonato di potassio o carbonato di cesio. Il composto (3A) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (3) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 10 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (3). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[76] [Metodo di produzione 1-3]

Metodo di produzione del composto (1) o (1-5)
 [Chemical Formula 19]





“Chemical formula 19” = Formula chimica 19

“Process” = Processo

Nella formula sopra, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X^3 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo; e Pro^1 rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo *tert*-butossicarbonile.

Il composto (4) può essere prodotto mediante un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito, [Metodo di produzione 3] o simili.

I composti (4-2), (4-3), (4-4) e (4-5) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. Questi composti possono

essere ottenuti anche con metodi descritti nell'[Esempio di produzione 5], negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[77] [Processo 1-3-1 o 1-3-3]

In questo processo, il composto (4) e il composto (4-2) o (4-4) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (1) o (1-5) rispettivamente. Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropilettilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (4-2) o (4-4) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (4) ed è preferibilmente usato in una quantità da 2 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. In questo processo si può produrre una forma diacile risultante da una reazione di

2 equivalenti del composto (4-2) o (4-4). In questo caso, la forma diacile può essere trasformata in una forma monoacilica desiderata mediante un trattamento con ammoniaca o alchilammina primaria o secondaria, come metilammina o piperidina.

Nel processo 1-3-3, un gruppo protettivo per un atomo di azoto può essere successivamente rimosso con un metodo noto. Se Pro¹ è ad esempio un gruppo terz-butossicarbonile, la deprotezione può essere effettuata usando un solvente che non inibisce la reazione, ad esempio un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente alcool come metanolo o un solvente che sia una miscela di questi, e utilizzando un acido come acido trifluoroacetico o acido cloridrico.

[78] [Processo 1-3-2 o 1-3-4]

In questo processo, il composto (4) e il composto (4-3) o (4-5) vengono fatti reagire l'uno con l'altro usando un agente di condensazione per dare il composto (1) o (1-5). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburo aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di

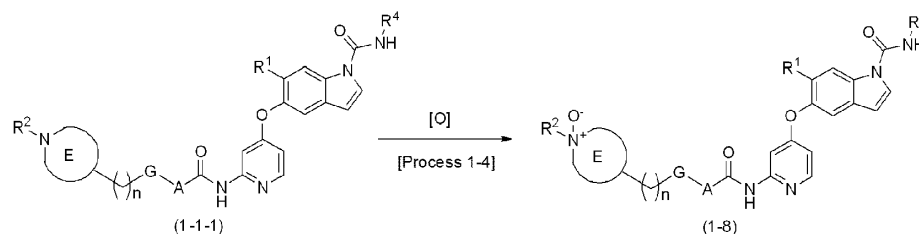
questi. In questa reazione può essere utilizzato un agente di condensazione come O-(7-azabenzotriazole-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato o 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato. Inoltre, 1-idrossibenzotriazolo o simili possono essere utilizzati come additivo. In questa reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (4-3) o (4-5) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (4) ed è preferibilmente usato in una quantità da 2 a 3 equivalenti. L'agente di condensazione può essere utilizzato in una quantità pari agli stessi equivalenti del composto (4-3) o (4-5) e la base può essere utilizzata in una quantità di 1 a 10 equivalenti al composto (4). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. In questo processo si può produrre una forma diacile risultante da una reazione di 2 equivalenti del composto (4-3) o (4-5). In questo caso, la forma diacile può essere trasformata in una forma monoacilica desiderata mediante un trattamento con ammoniaca o alchilammina primaria o secondaria, come metilammina o piperidina. Se R² è protetto da un gruppo protettivo noto, il gruppo protettivo viene deprotetto con un metodo noto.

Nel processo 1-3-4, un gruppo protettivo per un atomo di azoto può essere successivamente rimosso con un metodo noto. Se Pro¹ è

ad esempio un gruppo terz-butossicarbonile, la deprotezione può essere effettuata usando un solvente che non inibisce la reazione, ad esempio un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente alcool come metanolo o un solvente che sia una miscela di questi, e utilizzando un acido come acido trifluoroacetico o acido cloridrico.

[79] [Metodo di produzione 1-4]

Metodo di produzione del composto (1-8)
[Chemical Formula 20]



“Chemical formula 20” = Formula chimica 20

“process” = processo

Nella formula sopra, R^1 , R^2 , R^4 , A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza.

Un composto (1-1-1) può essere prodotto anche mediante un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito, [Metodo di produzione 1-1] o simili.

[80] [Processo 1-4]

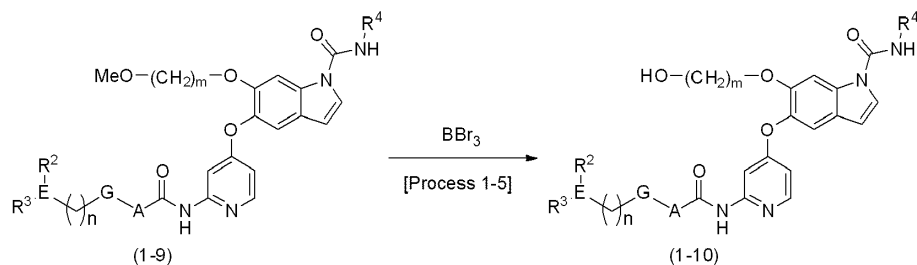
In questo processo, il composto (1-1-1) e un agente ossidante vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (1-8). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la

reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente idrocarburo alogeno come diclorometano o cloroformio, un solvente alcool come metanolo o t-butanolo, un acido organico come acido acetico o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, come agente ossidante possono essere utilizzati acqua di perossido di idrogeno, un perossido organico o un perossido organico come l'acido 3-cloroperossibenzoico. L'agente ossidante può essere utilizzato in una quantità di 0,5 a 10 equivalenti al composto (1-1-1). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[81] [Metodo di produzione 1-5]

Metodo di produzione del composto (1-10)

[Chemical Formula 21]



“Chemical formula 21” = Formula chimica 21

“process” = processo

Nella formula sopra, R^2 , R^4 , A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza e m rappresenta un numero intero da 2 a 6.

Il composto (1-9) può essere prodotto anche mediante un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli

esempi descritti di seguito, [Metodo di produzione 1-1], [Metodo di produzione 1-2], [Metodo di produzione 1-3] o simili.

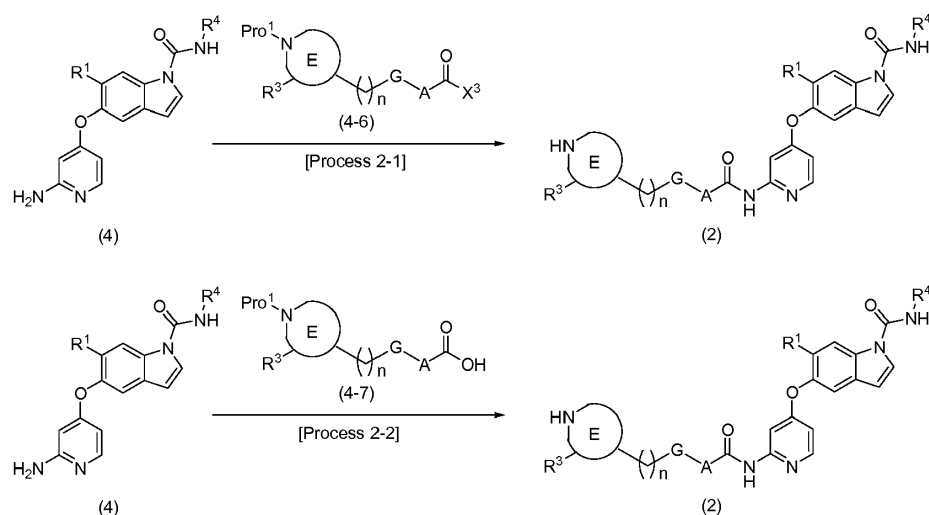
[82] [Processo 1-5]

In questo processo, il composto (1-9) e un tribromuro di boro vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (1-10). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente idrocarburo alogeno come diclorometano o cloroformio. Il tribromuro di boro usato in questa reazione può essere utilizzato in una quantità di 1 a 10 equivalenti al composto (1-9). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[83] [Metodo di produzione 2]

Metodo di produzione del composto (2)

[Chemical Formula 22]



“chemical formula 22” = Formula chimica 22

"process" = processo

Nella formula sopra, R¹, R³, R⁴, A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X³ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo; e Pro¹ rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo tert-butossicarbonile.

I composti (4-6) e (4-7) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. Questi composti possono essere ottenuti anche con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili. Il composto (4-6) può essere prodotto anche mediante metodi descritti nel [Metodo di produzione 5] o simili.

[84] [Processo 2-1]

In questo processo, il composto (4) e il composto (4-6) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (2). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa

reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (4-6) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (4) ed è preferibilmente usato in una quantità da 2 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. In questo processo si può produrre una forma diacile risultante da una reazione di 2 equivalenti del composto (4-6). In questo caso, la forma diacile può essere trasformata in una forma monoacilica desiderata mediante un trattamento con ammoniaca o alchilammina primaria o secondaria, come metilammina o piperidina. Un gruppo protettivo per un atomo di azoto può essere successivamente rimosso con un metodo noto. Se Pro¹ è ad esempio un gruppo terz-butossicarbonile, la deprotezione può essere effettuata usando un solvente che non inibisce la reazione, ad esempio un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente alcool come metanolo o un solvente che sia una miscela di questi, e utilizzando un acido come acido trifluoroacetico o acido cloridrico.

[85] [Processo 2-2]

In questo processo, il composto (4) e il composto (4-7) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (2). Un solvente usato

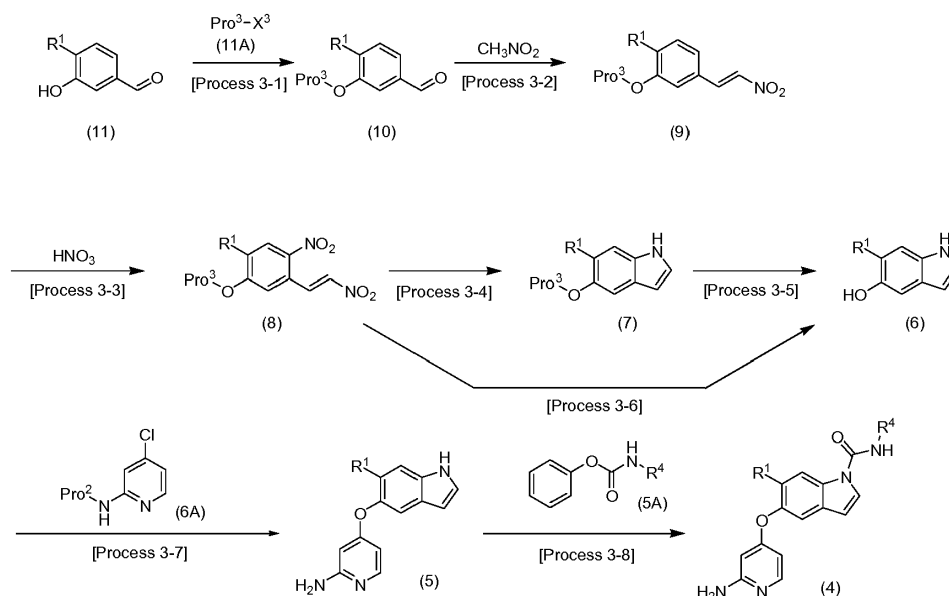
in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburo aromatico come toluene, un solvente idrocarburo alogenato come diclorometano o cloroformio, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione può essere utilizzato un agente di condensazione come O-(7-azabenzotriazole-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato o 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato. Inoltre, 1-idrossibenzotriazolo o simili possono essere utilizzati come additivo. In questa reazione può essere usata come base una trietilammina o N,N-diisopropiletilammina, ammina aromatica come 4-dimetilaminopiridina o una base inorganica, come carbonato di potassio o carbonato di cesio o una combinazione di queste basi. Il composto (4-7) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (4) ed è preferibilmente usato in una quantità da 2 a 3 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. In questo processo si può produrre una forma diacile risultante da una reazione di 2 equivalenti del composto (4-7). In questo caso, la forma diacile può essere trasformata in una forma

monoacilica desiderata mediante un trattamento con ammoniaca o alchilammina primaria o secondaria, come metilammina o piperidina. Un gruppo protettivo per un atomo di azoto può essere successivamente rimosso con un metodo noto. Se Pro¹ è ad esempio un gruppo terz-butossicarbonile, la deprotezione può essere effettuata usando un solvente che non inibisce la reazione, ad esempio un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente alcool come metanolo o un solvente che sia una miscela di questi, e utilizzando un acido come acido trifluoroacetico o acido cloridrico.

[86] [Metodo di produzione 3]

Metodo di produzione del composto (4)

[Chemical Formula 23]



“chemical formula 23” = Formula chimica 23

“process” = processo

Nella formula sopra, R^1 , R^4 assumono la stessa definizione fornita in precedenza; Pro^2 rappresenta un gruppo protettivo per un atomo di azoto, come un gruppo acetile; Pro^3 rappresenta un gruppo protettivo per un atomo di ossigeno fenolico, come un gruppo benzile; e X^3 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo.

I composti (7), (8), (9), (10) e (11) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. Questi composti possono essere ottenuti anche con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito. I composti (5) e (6) possono anche essere ottenuti con i metodi descritti negli esempi di produzione di uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

I composti (5A), (6A) e (11A) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[87] [Processo 3-1]

In questo processo, il composto (11) e il composto (11A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (10). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere

come tetraidrofurano, un solvente alcol come etanolo, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente chetone come acetone, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente amido come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (11A) viene utilizzato in una quantità di 1 a 5 equivalenti al composto (11) e possono essere aggiunti da 1 a 5 equivalenti di una base come carbonato di sodio idrogeno, carbonato di potassio, metossido di sodio, idruro di sodio o diisopropilettilammina. Inoltre, ioduro di sodio o ioduro di potassio possono essere aggiunti come additivi. La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[88] [Processo 3-2]

In questo processo, il composto (10) e nitrometano vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (9). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente alcool come metanolo, un solvente acido organico come acido acetico o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il nitrometano viene utilizzato in una quantità da 1 a 10 equivalenti e da 0,1 a 10 equivalenti di acetato di ammonio, acido etilendiammina-N,N'-diacetico o simili possono essere aggiunti come additivo. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 100 ore.

[89] [Processo 3-3]

In questo processo, il composto (9) viene nitrato per dare il composto (8). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente idrocarburo alogenato come diclorometano, un solvente acido organico come acido acetico, acido solforico o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione viene utilizzato acido nitrico fumante, acido nitrico concentrato o acido nitrico, e anidride acetica o simili possono essere aggiunti come additivi. L'acido nitrico o simili usati in questa reazione possono essere in una quantità da 1 a 100 equivalenti al composto (9). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 100 ore.

[90] [Processo 3-4]

In questo processo, il composto (8) viene ciclizzato per dare il composto (7). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcol come etanolo, un solvente idrocarburo aromatico come benzene o toluene, un solvente idrocarburo come cicloesano, acqua o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione viene utilizzato un metallo pesante come ferro o zinco e un acido come acido acetico, un sale

come cloruro di ammonio, una base come idrossido di sodio, un composto inorganico come gel di silice o una miscela di questi possono essere aggiunti come additivo. Il metallo pesante come il ferro utilizzato in questa reazione può essere in una quantità da 5 a 20 equivalenti al composto (8). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[91] [Processo 3-5]

In questo processo, Pro³ del composto (7) viene deprotetto per dare il composto (6). Pro³ può essere deprotetto con un metodo noto e, se Pro³ è benzile, un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcol come etanolo, un solvente idrocarburico aromatico come benzene o toluene, acido acetico, acqua o un solvente che sia una miscela di questi. Questa reazione può essere eseguita in atmosfera di idrogeno con un catalizzatore di riduzione catalitica come palladio-carbonio utilizzato come catalizzatore. La pressione dell'idrogeno può essere dalla pressione normale a 20 atm e il catalizzatore può essere utilizzato in una quantità da 0,001 a 1 equivalente al composto (7). Inoltre, può essere aggiunto un acido come acido cloridrico. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[92] [Processo 3-6]

In questo processo, il composto (8) viene ciclizzato per dare il composto (6). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcol come metanolo, un solvente idrocarburico aromatico come benzene o toluene, acido acetico, acqua o un solvente che sia una miscela di questi. Questa reazione può essere eseguita in atmosfera di idrogeno con un catalizzatore di riduzione catalitica come palladio-carbonio utilizzato come catalizzatore. La pressione dell'idrogeno può essere dalla pressione normale a 20 atm e il catalizzatore può essere utilizzato in una quantità da 0,001 a 1 equivalente al composto (8). Un acido come acido cloridrico può essere aggiunto come additivo. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[93] [Processo 3-7]

In questo processo, il composto (6) e il composto (6A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (5). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, può essere usata come base una base come carbonato di potassio, carbonato di

cesio o terz-butossido di potassio. La base può essere usata in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (6) ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 2 equivalenti. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro² può essere deprotetto con un metodo noto e, se Pro² è un gruppo acetile, può essere deprotetto utilizzando un solvente che non inibisce la reazione, come ad esempio un solvente alcolico come il metanolo e utilizzando una base come carbonato di potassio, idrossido di sodio o metossido di sodio, o può essere deprotetto utilizzando un solvente che non inibisce la reazione, come un solvente etere come 1,4-diossano e utilizzando un acido come l'acido cloridrico. In alternativa, questo processo può essere eseguito usando un composto non protetto da Pro² come il composto (6A).

[94] [Processo 3-8]

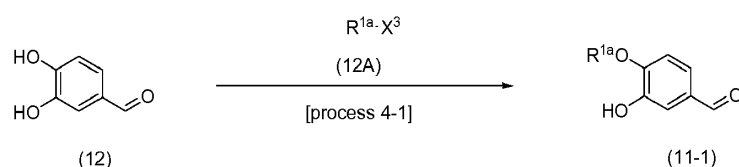
In questo processo, il composto (5) e il composto (5A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare il composto (4). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, una base come idrossido di sodio o il terz-butossido di potassio può essere utilizzata come base. Il composto (5A) può essere usato in una quantità di 1 equivalente o più al composto (5)

ed è preferibilmente usato in una quantità da 1 a 2 equivalenti. La base può essere usata in quantità da 1 a 2 equivalenti al composto (5). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[95] [Metodo di produzione 4]

Metodo di produzione del composto (11-1)

[Chemical Formula 24]



“chemical formula 24” = Formula chimica 24

“process” = processo

Nella formula precedente, R^{1a} rappresenta un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno oppure un gruppo C₁₋₆ alchile C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno; e X³ rappresenta un gruppo uscente di un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio.

Un composto (12) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto.

Un composto (12A) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto.

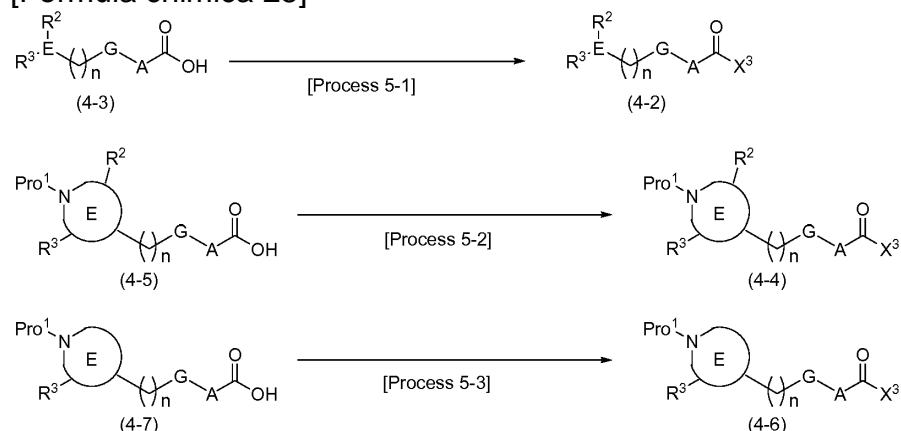
[96] [Processo 4-1]

In questo processo, il composto (12) e il composto (12A) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (11-1). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcool come etanolo, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (12A) viene utilizzato in una quantità da 0,5 a 1,5 equivalenti al composto (12) e possono essere aggiunti come additivo da 0,5 a 1,5 equivalenti di una base come carbonato di sodio idrogeno, carbonato di potassio, metossido di sodio o idruro di sodio. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 100 ore.

[97] [Metodo di produzione 5]

Metodo di produzione del composto (4-2), (4-4) o (4-6)

[Formula chimica 25]



“process” = processo

Nella formula sopra, R^2 , R^3 , A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X^3 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo; e Pro^1 rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo tert-butossicarbonile.

I composti (4-3), (4-5) e (4-7) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o con un metodo descritto in [Metodo di produzione 7], [Metodo di produzione 9] o simili.

[98] [Processo 5-1, 5-2 o 5-3]

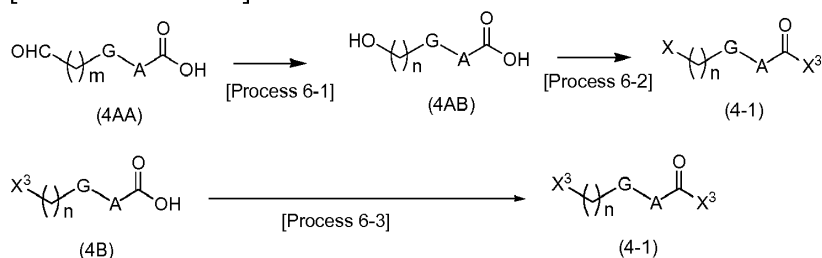
In questo processo, il composto (4-3), (4-5) o (4-7) viene fatto reagire per dare il composto (4-2), (4-4) o (4-6) rispettivamente. Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente idrocarburo alogeno come diclorometano, un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente nitrile come acetonitrile o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione si usa un alogenuro di acido come cloruro di ossalile o un composto alogeno inorganico come cloruro di tionione in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4-3), (4-5) o (4-7) e da 1 a 10 equivalenti di una base come benzotriazolo

possono essere aggiunti come additivo. Inoltre, può essere aggiunta una quantità catalitica di N,N-dimetilformammide, N-metilpirrolidinone o simili. La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[99] [Metodo di produzione 6]

Metodo di produzione del composto (4-1)

[Chemical Formula 26]



“chemical formula 26” = Formula chimica 26

“process” = processo

Nella formula sopra, A, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; m rappresenta 0 o 1; e X³ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo.

I composti (4AA), (4AB) e (4B) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[100] [Processo 6-1]

In questo processo, il composto (4AA) viene fatto reagire per dare il composto (4AB). Un solvente usato in questa reazione non è

particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente alcol come etanolo o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, un reagente riducente come sodio boridrido può essere utilizzato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4AA). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

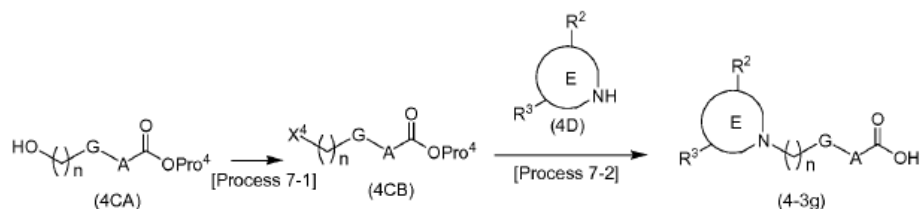
[101] [Processo 6-2 o 6-3]

In questo processo, il composto (4AB) o (4B) viene fatto reagire per dare il composto (4-1). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente idrocarburo alogeno come diclorometano, un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente nitrile come acetonitrile o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, può essere utilizzato un alogenuro di acido, come cloruro di ossalile o un composto alogeno inorganico come cloruro di tionile in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4AB) o (4B) e una quantità catalitica di N,N-dimetilformammide, N-metilpirrolidinone o simili può essere aggiunta come additivo. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[102] [Metodo di produzione 7]

Metodo di produzione del composto (4-3g)

[Chemical Formula 27]



“chemical formula 27” = Formula chimica 27

“process” = processo

Nella formula sopra, R², R³, A, E, G e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X⁴ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro, un atomo di bromo o un atomo di iodio, o un gruppo uscente di solfonato come metansolfonato, p-toluensolfonato o trifluorometansolfonato; e Pro⁴ rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile.

Un composto (4CB) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto. In alternativa, può essere ottenuto con un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

Un composto (4CA) o (4D) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto.

[103] [Processo 7-1]

In questo processo, il composto (4CA) viene fatto reagire con un reagente alogenante per dare il composto (4CB) o reagire con un

reagente di sulfonazione per dare il composto (4CB). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente nitrile come acetonitrile, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, acqua o un solvente che sia una miscela di questi. Nella reazione di alogenazione può essere usata una quantità eccessiva di acido idroalico come acido cloridrico o acido bromidrico. In questo caso è possibile utilizzare un cloruro inorganico come cloruro di zinco o bromuro di litio, un catalizzatore di trasferimento di fase o simili. Inoltre, questa reazione può essere eseguita usando, come reagente alogenante, un composto al fosforo alogenato come tricloruro di fosforo. In questo caso, N,N-dimetilformammide può essere fatto agire per essere utilizzato come un sale di iminio. In alternativa, come reagente alogenante può essere utilizzata una combinazione di un composto organico di fosforo, come trifenilfosfina, e un tetralidio di carbonio. In alternativa, è possibile utilizzare un reagente alogenante come cloruro di tionile. In questo caso, come additivo può essere utilizzata una base come piridina. Il reagente alogenante può essere utilizzato in una quantità da 1 a 10 equivalenti. Nella reazione di sulfonazione può essere impiegato un reagente di solfunzione come p-toluensolfonilcloruro in una quantità da 1 a 10 equivalenti e una base come trietilammina o piridina può essere

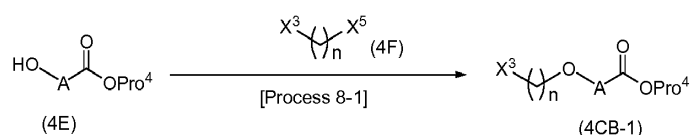
utilizzata in una quantità da 1 a 10 equivalenti come additivo. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[104] [Processo 7-2]

In questo processo, il composto (4CB) viene fatto reagire con il composto (4D) per dare il composto (4-3g). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, una base organica come trietilammina o una base inorganica come carbonato di cesio possono essere utilizzati per la condensazione. Il composto (4D) è usato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4-CB) e la base può essere aggiunta in una quantità da 0 a 10 equivalenti. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁴ può essere deproteggato con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[105] [Metodo di produzione 8]

Metodo di produzione del composto (4CB-1)
[Chemical Formula 28]



“chemical formula 28” = Formula chimica 28

“process” = processo

Nella formula sopra, A e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X³ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro o un atomo di bromo; X⁵ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio; e Pro⁴ rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile.

I composti (4E) e (4F) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti.

[106] [Processo 8-1]

In questo processo, il composto (4E) viene fatto reagire con il composto (4F) per dare il composto (4CB-1). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, una base organica come trietilammina o una base inorganica come carbonato di potassio possono essere utilizzati per la condensazione. Il composto (4F) è usato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4E) e la base può essere aggiunta in una quantità da 1 a 10 equivalenti. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

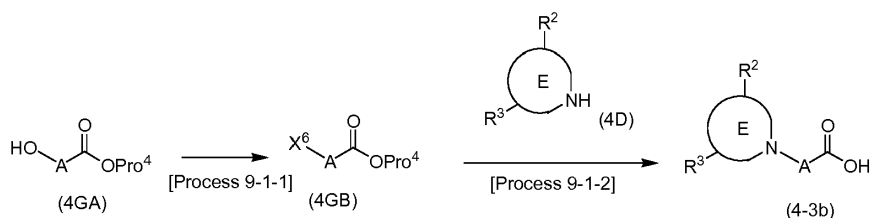
Pro⁴ può inoltre essere deproteetto con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[107] [Metodo di produzione 9]

Metodo di produzione per il composto (4-3b), (4-5a), (4-5b), (4-5c), (4-5d), (4-5e) o (4-5f)

[108] [Metodo di produzione 9-1]

Metodo di produzione del composto (4-3b)
[Chemical Formula 29]



“chemical formula 29” = Formula chimica 29

“process” = processo

Nella formula sopra, R², R³, A ed E assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X⁶ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di cloro, un atomo di bromo o un atomo di iodio, o un gruppo uscente di solfonato come trifluorometansolfonato; e Pro⁴ rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile.

I composti (4GA) e (4GB) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, il composto (4GB) può essere ottenuto con un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[109] [Processo 9-1-1]

In questo processo, il composto (4GA) viene fatto reagire con un reagente alogenante per dare il composto (4GB) o reagire con un reagente di sulfonazione per dare il composto (4GB). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, un solvente nitrile come acetonitrile o un solvente che sia una miscela di questi. Nella reazione di alogenazione, un alogenuro di fosforo come pentabromuro di fosforo o un reagente alogenante come trifenilfosfinebromuro può essere utilizzato in una quantità da 1 a 5 equivalenti. Nella reazione di sulfonazione, un reagente di sulfonazione come anidride di trifluorometanesolfonico può essere utilizzato in una quantità da 1 a 5 equivalenti e una base come trietilammina o piridina può essere utilizzata come additivo in una quantità da 1 a 10 equivalenti. La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

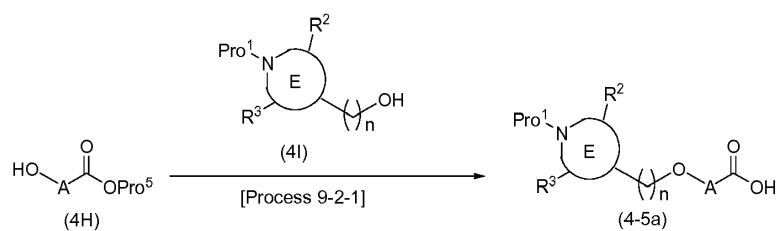
[110] [Processo 9-1-2]

In questo processo, il composto (4GB) viene fatto reagire con il composto (4D) per dare un composto (4-3b). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad

esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, una base organica come trietilammina o una base inorganica come carbonato di cesio possono essere utilizzati per la condensazione. Il composto (4D) può essere utilizzato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4GB) e la base può essere aggiunta in una quantità da 0 a 10 equivalenti. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Inoltre, in questa reazione può essere aggiunto un metallo pesante come il rame ed è inoltre possibile aggiungere un catalizzatore organometallico contenente palladio e un ligando organofosforoso. Pro⁴ può essere deprotezionato con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[111] [Metodo di produzione 9-2]

Metodo di produzione del composto (4-5a)
[Chemical Formula 30]



“chemical formula 30” = Formula chimica 30

“process” = processo

Nella formula sopra, R², R³, A, E e n assumono la stessa definizione fornita in precedenza; Pro¹ rappresenta un gruppo protettivo

noto per un atomo di azoto come un gruppo terz-butossicarbonile; e Pro⁵ rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile o un gruppo benzile.

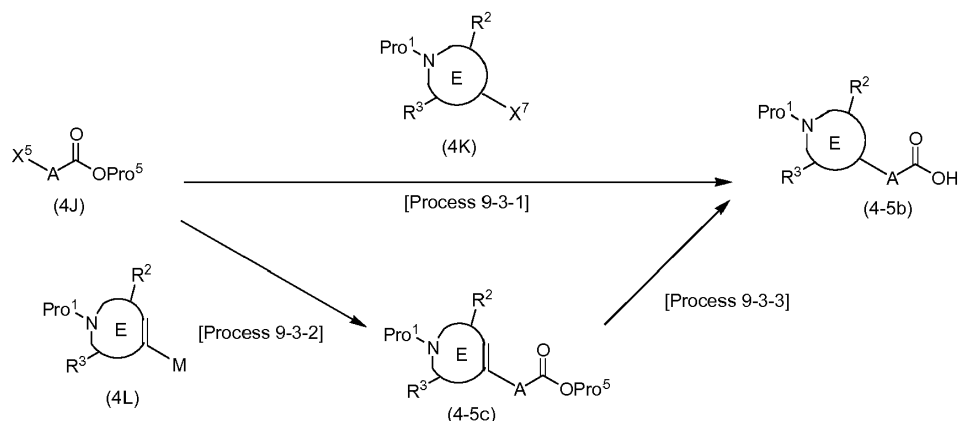
I composti (4H) e (4I) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti.

[112] [Processo 9-2-1]

In questo processo, il composto (4H) e il composto (4I) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (4-5a). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente estere come acetato di etile o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (4H) può essere utilizzato in una quantità da 0,5 a 2 equivalenti al composto (4I). In questa reazione, azodicarbossilato come azodicarbossilato diisopropilico e trifenilfosfina possono essere utilizzati in quantità da 1 a 5 equivalenti rispettivamente ai composti (4H) e (4I). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁵ può essere deprotetto con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[113] [Metodo di produzione 9-3]

Metodo di produzione del composto (4-5b) o (4-5c)
 [Chemical Formula 31]



“chemical formula 31” = Formula chimica 31

“process” = processo

Nella formula sopra, R^2 , R^3 , A e E assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X^5 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio; X^7 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio, oppure un gruppo uscente di solfonato come metansolfonato o trifluorometansolfonato; M rappresenta un gruppo uscente di borato estere o simile; Pro^1 rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo terz-butossicarbonile; e Pro^5 rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile o un gruppo benzile e l'acido carbossilico può essere o non può essere protetto in questa reazione.

I composti (4J), (4K) e (4L) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti.

[114] [Processo 9-3-1]

In questo processo, il composto (4J) e il composto (4K) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (4-5b). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (4K) può essere utilizzato in una quantità da 0,5 a 2 equivalenti al composto (4J). In questa reazione può essere utilizzato come catalizzatore un composto complesso contenente un composto organico di fosforo come legante. Il catalizzatore può essere preparato all'interno del sistema di reazione. In questa reazione, una polvere di zinco può essere utilizzata in una quantità da 0,5 a 2 equivalenti al composto (4J). Inoltre, come additivo può essere aggiunto un alogenuro di rame, un composto alchilato aldealogenato, un composto organico alogenato di silicio o simili. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁵ può essere deprotezionato con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[115] [Processo 9-3-2]

In questo processo, il composto (4J) e il composto (4L) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (4-5c). Un

solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come 1,4-diossano, un solvente idrocarburico aromatico come toluene, un solvente alcool come etanolo, un solvente ammidico come N,N-dimetilformamide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (4L) può essere utilizzato in una quantità da 0,5 a 2 equivalenti al composto (4J). In questa reazione può essere utilizzato come catalizzatore un composto complesso contenente un composto organico di fosforo come legante. Il catalizzatore può essere preparato all'interno del sistema di reazione. In questa reazione, una base come carbonato di sodio può essere utilizzata in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4J). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

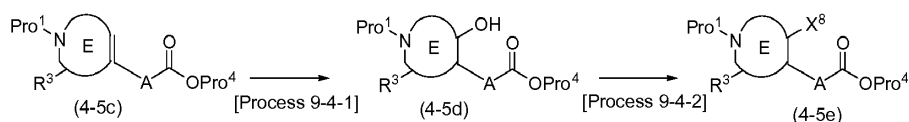
[116] [Processo 9-3-3]

In questo processo, il composto (4-5c) viene ridotto e deprotetto per dare il composto (4-5b). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofuran, un solvente estere come acetato di etile, un solvente alcool come etanolo, un solvente ammidico come N,N-dimetilformamide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, un

catalizzatore di riduzione catalitica come palladio-carbonio può essere utilizzato in una quantità da 0,001 a 1 equivalente al composto (4-5c). Inoltre, la reazione può essere effettuata in atmosfera di idrogeno ad una pressione che va dalla pressione normale a 20 atm. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁵ può essere deproteggato con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[117] [Metodo di produzione 9-4]

Metodo di produzione del composto (4-5d) o (4-5e)
[Chemical Formula 32]



“chemical formula 32” = Formula chimica 32

“process” = processo

Nella formula sopra, R³, A ed E assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X⁸ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di fluoro; Pro¹ rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo terz-butossicarbonile; e Pro⁴ rappresenta un gruppo protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile e in questa reazione l'acido carbossilico può essere o non essere protetto.

Il composto (4-5c) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto. In alternativa, può essere ottenuto con

un metodo descritto in un esempio di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

[118] [Processo 9-4-1]

In questo processo, il composto (4-5c) viene fatto reagire per dare un composto (4-5d). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano. In questa reazione, un composto complesso di borano come un complesso di boran-metil solfuro può essere utilizzato in una quantità da 1 a 2 equivalenti al composto (4-5c). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Successivamente, utilizzando una soluzione acquosa di idrossido di sodio in una quantità di 1 a 10 equivalenti e una soluzione di perossido di idrogeno in una quantità di 1 a 10 equivalenti, si può ottenere un gruppo idrossile. La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

[119] [Processo 9-4-2]

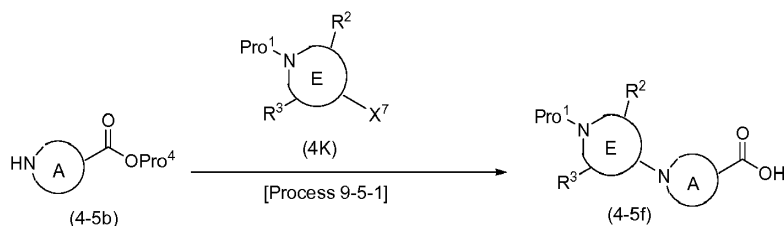
In questo processo, il gruppo idrossile del composto (4-5d) è sostituito da alogeno per dare un composto (4-5e). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburo alogenato come diclorometano,

un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente estere come acetato di etile, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, un reagente alogenante come [bis-(2-metossietil)ammino]trifluoride di zolfo può essere utilizzato in una quantità da 1 a 10 equivalenti al composto (4-5d). La temperatura di reazione è da 0°C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁴ può essere deprotezionato con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[120] [Metodo di produzione 9-5]

Metodo di produzione del composto (4-5f)

[Chemical Formula 33]



“chemical formula 33” = Formula chimica 33

“process” = processo

Nella formula sopra, R², R³, A ed E assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X⁷ rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio, oppure un gruppo uscente di solfonato come metansolfonato o trifluorometansolfonato; Pro¹ rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo terz-butossicarbonile; e Pro⁴ rappresenta un gruppo

protettivo noto per l'acido carbossilico come un gruppo etile e in questa reazione l'acido carbossilico può essere o non essere protetto.

I composti (4-5b) e (4K) possono essere prodotti disponibili in commercio o possono essere ottenuti da prodotti disponibili in commercio con metodi noti. In alternativa, questi composti possono essere ottenuti con metodi descritti negli esempi di produzione in uno qualsiasi degli esempi descritti di seguito o simili.

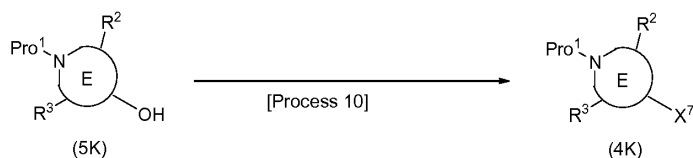
[121] [Processo 9-5-1]

In questo processo, il composto (4-5b) e il composto (4K) vengono fatti reagire l'uno con l'altro per dare un composto (4-5f). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente ammide come N,N-dimetilformammide o N-metilpirrolidinone o un solvente che sia una miscela di questi. In questa reazione, il composto (4K) può essere utilizzato in una quantità da 0,5 a 2 equivalenti al composto (4-5b). Inoltre, una base come un idruro di sodio o un terz-butossido di potassio può essere utilizzata in una quantità da 1 a 5 equivalenti al composto (4-5b). La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore. Pro⁴ può essere deprotetto con un metodo di deprotezione noto per l'acido carbossilico.

[122] [Metodo di produzione 10]

Metodo di produzione del composto (4K)

[Chemical Formula 34]



“chemical formula 34” = Formula chimica 34

“process” = processo

Nella formula sopra, R^2 , R^3 ed E assumono la stessa definizione fornita in precedenza; X^7 rappresenta un atomo di alogeno come un atomo di bromo o un atomo di iodio, o un gruppo uscente di solfonato come metansolfonato o trifluorometansolfonato; e Pro^1 rappresenta un gruppo protettivo noto per un atomo di azoto come un gruppo terz-butossicarbonile.

Un composto (5K) può essere un prodotto disponibile in commercio o può essere ottenuto da un prodotto disponibile in commercio con un metodo noto.

[123] [Processo 10]

In questo processo, il composto (5K) viene fatto reagire con un reagente alogenante per dare il composto (4K) o reagire con un reagente di sulfonazione per dare il composto (4K). Un solvente usato in questa reazione non è particolarmente limitato finché scioglie in qualche misura un materiale di partenza e non inibisce la reazione, e ad esempio, possono essere utilizzati un solvente etere come tetraidrofurano, un solvente idrocarburico alogenato come diclorometano, un solvente ammidico come N,N-dimetilformammide o N-

metilpirrolidinone, un solvente nitrile come acetonitrile o un solvente che sia una miscela di questi. Nella reazione di alogenazione, un alogenuro di fosforo come pentabromuro di fosforo o un reagente alogenante come trifenilfosfinebromuro può essere utilizzato in una quantità da 1 a 5 equivalenti. Nella reazione di sulfonazione, un reagente di sulfonazione come metanesolfonilcloruro o anidride di trifluorometanesolfonico può essere utilizzato in una quantità da 1 a 5 equivalenti e una base come trietilammina o piridina può essere utilizzata come additivo in una quantità da 1 a 10 equivalenti. La temperatura di reazione è da -20 °C a temperatura di riflusso e il tempo di reazione è da 10 minuti a 24 ore.

Esempio

[124] I composti secondo la presente invenzione possono essere prodotti, ad esempio, con i metodi descritti negli Esempi di produzione e negli Esempi descritti di seguito. Tuttavia, questi metodi sono semplici esempi e pertanto i composti secondo la presente invenzione non sono limitati ai prodotti degli esempi specifici descritti di seguito in tutti i casi.

[125] In Esempi di produzione ed Esempi, Silica gel 60 (Kanto Chemicals) o Presep Silica Gel (WAKO) è stato utilizzato come gel di silice di purificazione utilizzato per la cromatografia a colonna di gel di silice, salvo diversa indicazione. Inoltre, NH silica gel (Fuji Silysia Chemical LTD.) o Hi-Flash Column Amino (YAMAZENE CORPORATION) è stato utilizzato come gel di silice di purificazione per

la cromatografia a colonna di gel di silice NH e TLC Plates NH (20 cm x 20 cm, Fuji Silysia Chemical LTD.) sono state utilizzate come piastre a strato sottile per la TLC su gel di silice NH (Thin Layer Chromatography).

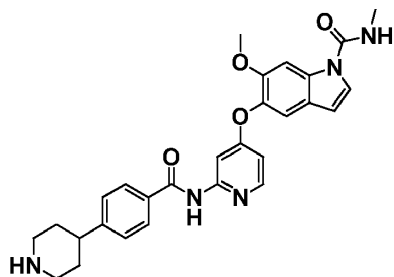
[126] Lo spettrometro Varian Mercury 400, Varian Mercury Plus 400, Varian INOVA 500 o Avance 600 MHz (Bruker) è stato utilizzato per la misurazione degli spettri di risonanza magnetica nucleare protonica e gli spettri di risonanza magnetica nucleare protonica sono stati misurati a 400 MHz, salvo diversa indicazione. Gli spostamenti chimici degli spettri di risonanza magnetica nucleare protonica sono registrati nell'unità δ (ppm) rispetto al tetrametilsilano e le costanti di accoppiamento sono registrate nell'unità Hertz (Hz). Le abbreviazioni per i pattern di divisione sono le seguenti: s: singoletto; D: doppietto; T: tripletta; Q: quartetto; quin: quintetto; spt: settetto; m: multipletto; e brs: singoletto ampio.

[127] Waters Micromass ZQ 2000, Waters SQ Detector 2 o Thermo Fisher Scientific LCQ sono stati utilizzati per la misurazione degli spettri di massa. Per il metodo di ionizzazione è stato utilizzato un metodo di ionizzazione elettrospray (ESI) per la misurazione.

[128] In Esempi di produzione ed Esempi, prodotti disponibili in commercio sono stati usati correttamente come composti disponibili in commercio. Nella descrizione che segue, il termine "BOC" si riferisce a *tert*-butossicarbonile e il termine "T" si riferisce a *tert*.

[129] [Esempio 1]

6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossamide
[Chemical Formula 35]



“chemical formula 35” = Formula chimica 35

terz-butil

4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 1-8 (3,42 g, 5,70 mmol) è stato dissolto in diclorometano (45 mL) e acido trifluoroacetico (15 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 60 minuti e poi concentrata sotto vuoto, quindi il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilammia e il risultato è stato purificato con una cromatografia a colonna su gel di silice NG (acetato di etile:metanolo = 97:3 - 4:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietilere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (2,61 g, 92%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,55-1,70 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,62-2,80 (3H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,52-5,61 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J

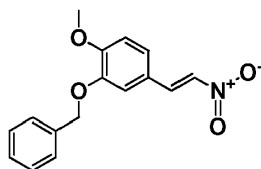
= 5,7, 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, brs).

[130] Il materiale di partenza terz-butil 4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[131] [Esempio di produzione 1-1]

(E)-2-(benzilossi)-1-metossi-4-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 36]



“chemical formula 36” = Formula chimica 36

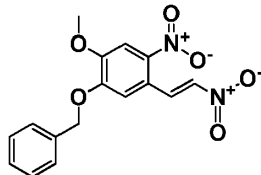
3-benzilossi-4-metossibenzaldeide (30 g, 124 mmol) disponibile in commercio è stato dissolto in acido acetico (100 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (10,8 g, 140 mmol) e nitrometano (16,8 mL, 310 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2 ore e 20 minuti. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo (28,5 g, 81%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,95 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,30-7,47 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[132] [Esempio di produzione 1-2]

(E)-1-(benzilossi)-2-metossi-4-nitro-5-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 37]



“chemical formula 37” = Formula chimica 37

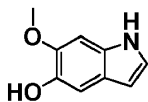
Acido nitrico al 69% (10 mL, 155 mmol) è stato aggiunto a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-metossi-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 1-1 (10 g, 35,1 mmol) e acido acetico (70 mL) sotto atmosfera di azoto a 25 °C e la miscela è stata miscelata a 40 °C per 3 ore. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e poi lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo (10,5 g, 91%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,02 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,35-7,48 (5H, m), 7,75 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 13,2 Hz).

[133] [Esempio di produzione 1-3]

6-metossi-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 38]



“chemical formula 38” = Formula chimica 38

(E)-1-(benzilossi)-2-metossi-4-nitro-5-(2-nitrovinil)benzene descritto nell'Esempio di produzione 1-2 (9,4 g, 28,5 mmol) è stato sospeso in metanolo (300 ml), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio

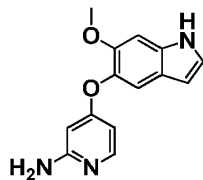
al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (3,09 g) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 3 ore. Il catalizzatore è stato filtrato con celite e lavato con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 3:1 - 3:7). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,12 g, 46%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,92 (3H, s), 5,45 (1H, s), 6,39-6,44 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,95 (1H, brs).

[134] [Esempio di produzione 1-4]

4-((6-metossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 39]



“chemical formula 39” = Formula chimica 39

6-metossi-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 1-3 (2,86 g, 17,6 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (8,98 g, 52,7 mmol) e terz-butossido di potassio (3,94 g, 35,1 mmol) sono stati sciolti in dimetilsolfossido (45 mL) sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 160 °C per 12,5 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente e acqua e acetato di etile sono stati aggiunti per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile due

volte e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua due volte e poi con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1). La frazione di miscela è stata concentrata sotto vuoto, il risultato è stato purificato con una cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (3,88 g).

Il prodotto grezzo (3,88 g) è stato dissolto in metanolo (75 ml), metossido di sodio al 28% (14 mL, 68,6 mmol) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e poi la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70 °C per 5,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile una volta e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 -

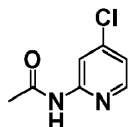
19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,97 g, 44%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,82 (3H, s), 4,29 (2H, brs), 5,89-5,92 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,49 (1H, ddd, J = 3,2, 2,2, 0,9 Hz), 7,01 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,1,2,4 Hz), 7,33 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,19 (1H, brs).

[135] [Esempio di produzione 1-5]

N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide

[Chemical Formula 40]



“chemical formula 40” = Formula chimica 40

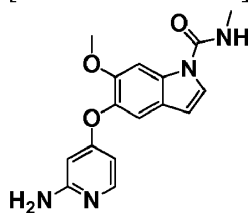
2-ammino-4-cloropiridina disponibile in commercio (50 g, 389 mmol) è stata disciolta in anidride acetica (500 mL), è stata aggiunta trietilammina (271 mL, 1,94 mol) a 20 °C e la miscela è stata miscelata a 60 °C per 12 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e quindi il solvente è stato evaporato. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:etil acetato = 4:1 -1:1) e quindi la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (66 g, 99%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 5,4, 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,30 (2H, brs).

[136] [Esempio di produzione 1-6]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 41]



“chemical formula 41” = Formula chimica 41

4-((6-metossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina descritto nell'Esempio di produzione 1-4 (1,7 g, 6,66 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (25 mL) 50%-72% di idruro di sodio oleoso (424 mg) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a 0 °C e quindi la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 45 minuti. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0 °C, è stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (1,64 g, 10,8 mmol) e il risultato è stato agitato a temperatura ambiente per 3 ore. Una soluzione saturata di cloruro di ammonio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile una volta e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acetato di etile per ottenere il composto del titolo

(1,37 g, 66%). La frazione della miscela è stata concentrata sotto vuoto e purificata con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:7 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acetato di etile due volte per ottenere il composto del titolo (387 mg, 19%).

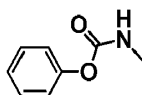
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,07 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,86 (3H, s), 4,31 (2H, brs), 5,44-5,56 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,01 (1H, brs).

[137] Il metilcarbammato di fenile reagente è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[138] [Esempio di produzione 1-7]

Metilcarbammato di fenile

[Chemical Formula 42]



“chemical formula 42” = Formula chimica 42

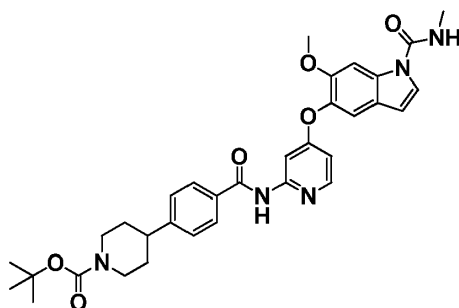
Una miscela di cloridrato di metilammina disponibile in commercio (50 g, 0,74 mol), piridina (124 mL, 1,53 mol) e N,N-dimetilformammide (500 mL) è stata miscelata a 5 °C e clorocarbonato di fenile disponibile in commercio (94 mL, 0,75 mol) è stato aggiunto a gocce per 2 ore. Al completamento della gocciolatura, la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata aggiunta ad acqua ghiacciata (2 L) ed

estratta con acetato di etile (1,5 L) due volte. Lo strato organico è stato lavato con acqua (1 L) e una soluzione salina satura (300 mL). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi il solvente è stato evaporato. n-eptano e acetato di etile sono stati aggiunti al residuo concentrato e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-eptano e terz-butil metiletere per ottenere il composto del titolo (74,2 g, 66%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,90 (3H, d, J = 4,9 Hz), 4,95 (1H, brs), 7,08-7,16 (2H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,31-7,41 (2H, m)

[139] [Esempio di produzione 1-8]

tert-butil 4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato
 [Chemical Formula 43]



“chemical formula 43” = Formula chimica 43

Benzotriazolo (2,32 g, 19,5 mmol) è stato dissolto in diclorometano (100 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (1,4 mL, 19,2 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (5,4 g, 17,7 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente

e la miscela è stata miscelata per 25 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 1-6 (2,5 g, 8,01 mmol), trietilammina (11 mL, 79,4 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (101 mg, 0,827 mmol) in tetraidrofurano (80 mL) a 0 °C. Il risultato è stato agitato a temperatura ambiente per 5 ore e poi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti al residuo per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 50 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietilere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (3,15 g, 66%). Il filtrato è stato combinato con la frazione di miscela e il risultato è stato concentrato sotto vuoto e dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con

cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietilere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (264 mg, 5,5%).

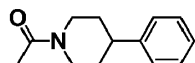
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,55-1,69 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,64-2,89 (3H, m), 3,02-3,07 (3H, m), 3,86 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 5,62 (1H, brs), 6,50-6,55 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,27-7,33 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,54 (1H, brs).

[140] Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[141] [Esempio di produzione 1-9]

1-(4-fenilpiperidin-1-il)etanone

[Chemical Formula 44]



“chemical formula 44” = Formula chimica 44

Una miscela di 4-fenilpiperidina disponibile in commercio (10 g, 62 mmol), piridina (5,7 mL, 70,5 mmol) e tetraidrofurano (80 mL) è stata miscelata a 0 °C e una miscela di cloruro acetilico (5 mL, 70,3 mmol) e tetraidrofurano (20 mL) è stata aggiunta a gocce per 10 minuti. La miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a 25 °C per 14 ore. Acetato di etile (100 mL) ed acqua (100 mL) sono stati aggiunti al

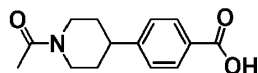
liquido di reazione per la separazione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (100 mL), quindi gli strati organici sono stati combinati e il risultato è stato lavato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio bicarbonato (100 mL), acqua (100 mL) e una soluzione salina satura (50 mL). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il composto del titolo (12,3 g, 98%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,78 (2H, m), 1,81-1,99 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,63 (1H, td, J = 12,9, 2,7 Hz), 2,74 (1H, tt, J = 12,1, 3,7 Hz), 3,17 (1H, td, J = 13,2,2,6 Hz), 3,84-4,02 (1H, m), 4,69-4,89 (1H, m), 7,08-7,43 (5H, m).

[142] [Esempio di produzione 1-10]

Acido 4-(1-acetilpiperidin-4-il)benzoico

[Chemical Formula 45]



“chemical formula 45” = Formula chimica 45

Una miscela di cloruro di alluminio (III) (26 g, 195 mmol) e diclorometano (200 mL) è stata miscelata a 0 °C e cloruro di ossalile (20 mL, 228 mmol) è stato aggiunto a gocce per 10 minuti. Successivamente una miscela di 1-(4-fenilpiperidin-1-il)etanone descritta nell'Esempio di produzione 1-9 (12,3 g, 60,5 mmol) e di diclorometano (50 mL) è stata aggiunta a gocce per 30 minuti. La miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a 25°C per 14 ore. Il liquido di reazione è stato versato su ghiaccio e sono stati aggiunti

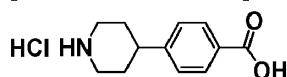
acetato di etile (1 L) e acqua (1 L) per la separazione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (1 L) due volte, quindi lo strato organico è stato lavato con acqua (1 L) due volte e poi con una soluzione salina satura (500 mL). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi il solvente è stato fatto evaporare. L'acetato di etile è stato aggiunto al residuo concentrato e il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acetato di etile per ottenere il composto del titolo (9,09 g, 61%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,49-1,82 (2H, m), 1,92 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,15 (3H, s), 2,65 (1H, t, J = 11,7 Hz), 2,75-2,94 (1H, m), 3,08-3,30 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,82 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,1 Hz).

[143] [Esempio di produzione 1-11]

Acido 4-(piperidin-4-il)benzoico cloridrato

[Chemical Formula 46]



“chemical formula 46” = Formula chimica 46

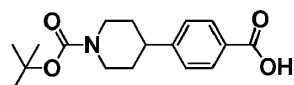
Una miscela di acido 4-(1-acetilpiperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-10 (4,50 g, 18,2 mmol) e 5 M di acido cloridrico (50 mL, 250 mmol) è stata miscelata in atmosfera di azoto a 140 °C per 18 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acqua per ottenere il composto del titolo (3,77 g, 86%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,60-2,15 (4H, m), 2,76-3,16 (3H, m), 3,27-3,45 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,65-9,04 (2H, m), 12,89 (1H, brs).

[144] [Esempio di produzione 1-12]

Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-yl)benzoico

[Chemical Formula 47]



“chemical formula 47” = Formula chimica 47

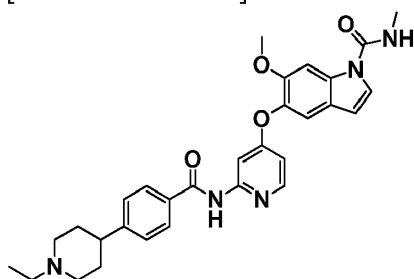
Una miscela di acido 4-(piperidin-4-yl)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-11 (2,00 g, 8,27 mmol), una soluzione di 1 M di idrossido di sodio (25 mL, 25 mmol) e acetone (50 mL) sono stati agitati a 25 °C ed è stata aggiunta una soluzione di di-terz-butil dicarbonato (1,9 g, 8,71 mmol) in acetone (25 mL) a gocce per 10 minuti. La miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a 25°C per 18 ore. 1 M di acido cloridrico (17 mL) è stato aggiunto sotto raffreddamento a 0 °C. La miscela è stata estratta con acetato di etile (100 mL) due volte. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura (50 mL). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi concentrato sotto vuoto. n-eptano e terz-butil metile etere sono stati aggiunti al residuo concentrato e il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-eptano per ottenere il composto del titolo (2,30 g, 91%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 1,57-1,76 (2H, m), 1,84 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,62-2,97 (3H, m), 4,27 (2H, brs), 7,28-7,36 (2H, m), 7,98-8,10 (2H, m).

[145] [Esempio 2]

5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 48]



“chemical formula 48” = Formula chimica 48

Acetaldeide (0,677 mL, 12,1 mmol) e triacetossiboroidruo di sodio (2,57 g, 12,1 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1 (3,03 g, 6,06 mmol) e tetraidrofurano (80 mL) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Acetato di etile, una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquoso e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile =

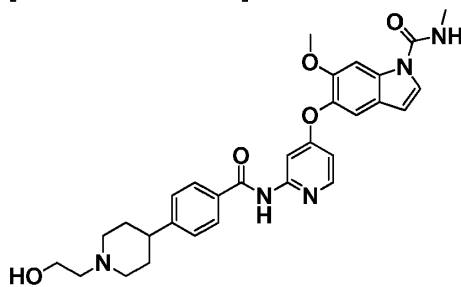
1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-eptano e dietilere per ottenere il composto del titolo (2,61 g, 82%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,90 (4H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,45 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,52-2,62 (1H, m), 3,05-3,12 (5H, m), 3,83 (3H, s), 5,50-5,58 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9, 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,50 (1H, brs).

[146] [Esempio 3]

5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 49]



“chemical formula 49” = Formula chimica 49

2-idrossiacetaldeide disponibile in commercio (110 mg, 1,83 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (382 mg, 1,80 mmol) e acido acetico (103 µL, 1,80 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1 (300 mg, 0,601 mmol)

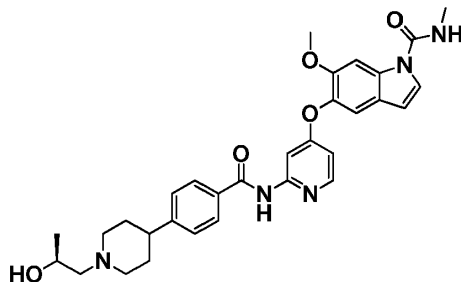
e tetraidrofurano (15 mL) in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 15 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 99:1 - 4:1). La frazione risultante e la frazione di miscela sono state concentrate sotto vuoto, quindi il residuo della frazione di miscela è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 97:3 - 19:1 - 23:2). La frazione risultante combinata è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (209 mg, 64%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,70-1,90 (4H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 2,53-2,65 (3H, m), 2,97-3,09 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,63 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,86 (3H, s), 5,51-5,60 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,29-7,35 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, brs).

[147] [Esempio 4]

(S)-5-((2-(4-(1-(2-idrossipropil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 50]



“chemical formula 50” = Formula chimica 50

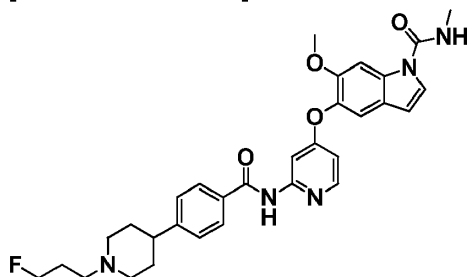
(S)-(-)-propilene ossido disponibile in commercio (233 mg, 4,00 mmol) è stato aggiunto a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1 (400 mg, 0,801 mmol) ed etanolo (10 mL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata con una provetta sigillata a 60 °C per 1 ora. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi è stato aggiunto tetraidrofurano (5,0 mL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietilere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (347 mg, 78%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,66-1,89 (4H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,21-2,45 (3H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 3,57 (1H, brs), 3,80-3,92 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,52-5,59 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9,2,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,29-7,35 (3H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, brs).

[148] [Esempio 5]

5-((2-(4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 51]



“chemical formula 51” = Formula chimica 51

Trietilammina (11,8 μL, 0,085 mmol) e 3-fluoropropil 4-metilbenzenesolfonato descritto nell'Esempio di produzione 5-1 (16,1 mg, 0,069 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1 (14,1 mg, 0,028 mmol) e N,N-dimetilformammide (0,5 mL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 50 °C per 1 ora e quindi miscelata a temperatura ambiente per 13 ore. Alla miscela di reazione sono stati aggiunti trietilammina (11,8 μL,

0,085 mmol) e 3-fluoropropil 4-metilbenzensolfonato (16,1 mg, 0,069 mmol) e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 50 °C per 3 ore. Il risultato è stato raffreddato a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (10,2 mg, 65%).

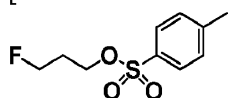
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,72-2,00 (6H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,47-2,62 (3H, m), 3,01-3,09 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,86 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,59 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,48-5,58 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,7,2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,30-7,34 (3H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,50 (1H, brs).

Il 3-fluoropropil 4-metilbenzensolfonato reagente è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[149] [Esempio di produzione 5-1]

[150] 3-fluoropropil 4-metilbenzensolfonato

[Chemical Formula 52]



“chemical formula 52” = Formula chimica 52

Trietilammina (11 mL, 79,4 mmol), 4-dimetilamminopiridina (390 mg, 3,19 mmol) e p-toluenesolfonil cloruro (13,4 g, 70,4 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 3-fluoropropan-1-olo (5,0 g, 64 mmol) e tetraidrofurano (120 mL) disponibile in commercio sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 90 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e n-eptano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 10:1 - 2:1) per ottenere il composto del titolo (12,7 g, 85%).

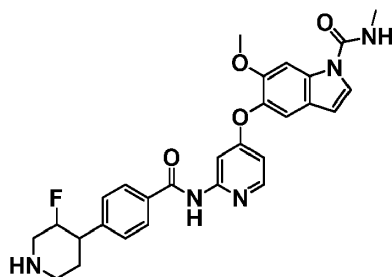
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,97-2,15 (2H, m), 2,46 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,49 (2H, dt, J = 46,8,5,6 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 8,4,0,6 Hz), 7,75-7,85 (2H, m).

[151] [Esempio 6]

5-((2-(4-(3-fluoropiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-

6-metossi-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 53]



"chemical formula 53" = Formula chimica 53

terz-butil

3-fluoro-4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 6-5 (29,1 mg, 0,047 mmol) è stato dissolto in diclorometano (4 mL), acido trifluoroacetico (0,8 mL, 10,4 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente e quindi la miscela è stata miscelata per 30 minuti. Il solvente è stato evaporato, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano (4 mL) e trietilammina è stata aggiunta per neutralizzare l'eccesso di acido trifluoroacetico. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:4-0:1 - acetato di etile:metanolo = 97:3 - 19:1) per ottenere il composto del titolo (16,8 mg, 69%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,71-1,80 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,63-2,70 (1H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,79-2,89 (1H, m), 3,05 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,48 (1H, dt, J = 11,3, 4,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,58 (1H, dtd, J = 50,0, 9,9, 4,6 Hz), 5,58 (1H, q, J = 4,7 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,6, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,32 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,57 (1H, s).

[152] Il materiale di partenza terz-butil 3-fluoro-4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

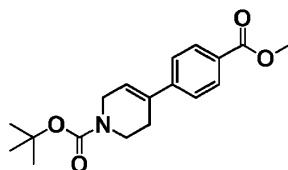
il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[153] [Esempio di produzione 6-1]

terz-butil 4-(4-(metossicarbonil)fenil)-5,6-diidropiridina-

1(2H)-carbossilato

[Chemical Formula 54]



“chemical formula 54” = Formula chimica 54

Toluene (20 mL), etanolo (6 mL) e acqua (2 mL) sono stati aggiunti a

1-N-BOC-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]diossaborolan-2-yl)-3,6-diidro-2H-piridina (1,00 g, 3,23 mmol), metil 4-bromobenzoato (695 mg, 3,23 mmol), 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossi bifenil (266 mg, 0,65 mmol), acetato di palladio(II) (73 mg, 0,32 mmol) e fosfato di tripotassio (2,06 g, 9,70 mmol), disponibili in commercio, in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a 90 °C per 5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata aggiunta una soluzione satura di bicarbonato di sodio e acetato di etile per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile per tre volte e quindi lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-

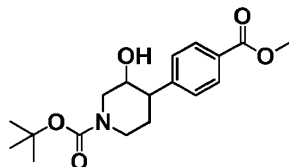
eptano:acetato di etile = 19:1 - 13:7) per ottenere il composto del titolo (0,99 g, 96%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 2,55 (2H, brs), 3,65 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,92 (3H, s), 4,10 (2H, brs), 6,16 (1H, brs), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,8 Hz).

[154] [Esempio di produzione 6-2]

terz-butil 3-idrossi-4-(4-(metossicarbonil)fenil)piperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 55]



“chemical formula 55” = Formula chimica 55

terz-butil 4-(4-(metossicarbonil)fenil)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 6-1 (776 mg, 2,45 mmol) è stato dissolto in tetraidrofurano (10 mL) ed è stata aggiunta a temperatura ambiente per 3 minuti una soluzione di complesso borano-metil solfuro (0,269 mL, 2,69 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) e la miscela è stata miscelata per 13 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a 0 °C ed è stata aggiunta una soluzione di idrossido di sodio da 1 M (6,12 mL, 6,12 mmol) per un minuto. È stata aggiunta acqua al 30% di perossido di idrogeno (0,625 mL, 6,12 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 45 minuti. Una soluzione satura di tiosolfato di sodio acquoso (20 mL), acqua e acetato di etile è stata aggiunta in serie alla miscela di reazione. Lo strato

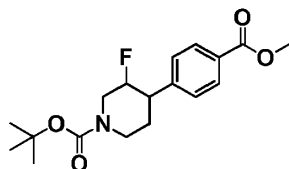
acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di magnesio anidro e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 1:4) per ottenere il composto del titolo (518 mg, 63%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 1,59 (1H, d, J = 2,9 Hz), 1,69-1,88 (2H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 2,77 (1H, brs), 3,67-3,82 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,22 (1H, brs), 4,42 (1H, brs), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[155] [Esempio di produzione 6-3]

terz-butil 3-fluoro-4-(4-(metossicarbonil)fenil)piperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 56]



“chemical formula 56” = Formula chimica 56

terz-butil 3-idrossi-4-(4-(metossicarbonil)fenil)piperidin-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 6-2 (518 mg, 1,54 mmol) è stato dissolto in diclorometano (15 mL), [bis-(2-metossietil)ammino]solfor trifluoruro (0,313 mL, 1,70 mmol) a -78 °C per 3 minuti e la miscela è stata miscelata per 1 ora, in attesa del riscaldamento a temperatura ambiente. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquoso e acetato di etile è stata aggiunta in serie alla miscela di reazione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato

di etile tre volte e quindi gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 19:1 - 3:2) per ottenere il composto del titolo (402 mg, 77%).

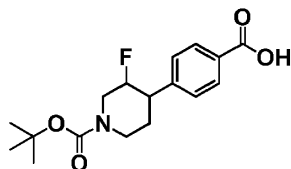
¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 1,64-1,81 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,72-2,94 (3H, m), 3,91 (3H, s), 4,19 (1H, brs), 4,44-4,66 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[156] [Esempio di produzione 6-4]

Acido **4-(1-(terz-butossicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-**

il)benzoico

[Chemical Formula 57]



“chemical formula 57” = Formula chimica 57

terz-butil 3-fluoro-4-(4-(metossicarbonil)fenil)piperidina-1-

carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 6-3 (402 mg, 1,19 mmol) è stato dissolto in tetraidrofurano (18 mL), metanolo (6 mL) e acqua (4 mL) ed è stata aggiunta una soluzione acquosa da 2 M di idrossido di litio (4,17 mL, 8,34 mmol) a temperatura ambiente e quindi la miscela è stata miscelata per 3 ore. Tetraidrofurano e metanolo sono stati fatti evaporare sotto vuoto e 1 M di acido cloridrico è stato aggiunto alla soluzione residua per la neutralizzazione. Lo strato acquoso è stato

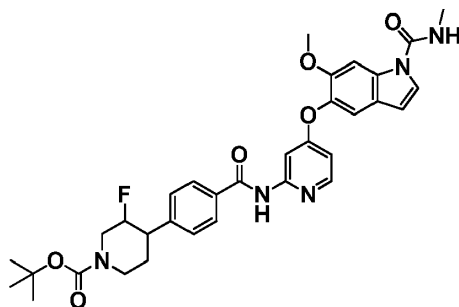
estratto con acetato di etile quattro volte e gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 1:4) per ottenere il composto del titolo (347 mg, 90%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (9H, s), 1,77 (1H, qd, J = 13,0, 3,9 Hz), 1,92 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,72-2,95 (3H, m), 4,21 (1H, brs), 4,46-4,67 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[157] [Esempio di produzione 6-5]

terz-butil 3-fluoro-4-(4-((4-((6-metossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 58]



“chemical formula 58” = Formula chimica 58

In una miscela di benzotriazolo (49,3 mg, 0,414 mmol) e di diclorometano (4 mL) in atmosfera di azoto è stato aggiunto cloruro di tionile (30 µL, 0,319 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 6-4

(103 mg, 0,319 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il liquido di reazione è stato filtrato attraverso solfato di sodio anidro e il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano (4 mL) per ottenere una soluzione di diclorometano del prodotto grezzo.

Una soluzione di diclorometano del prodotto grezzo sopra descritto (4 mL, 0,16 mmol) è stata aggiunta a una miscela di 5-((2-ammino-piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossamide descritta nell'Esempio di produzione 1-6 (25,0 mg, 0,080 mmol), trietilammina (56 μ L, 0,40 mmol), 4-dimetilamminopiridina (1,0 mg, 0,008 mmol) e diclorometano (1 mL) a 0 °C, quindi la miscela è stata miscelata a 0 °C per 10 minuti e poi a temperatura ambiente per 3 ore. È stata aggiunta una soluzione di metilammina acquosa al 40% (138 μ L, 1,60 mmol) e la miscela è stata ulteriormente miscelata a temperatura ambiente per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (29,1 mg, 59%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 1,65-1,82 (1H, m), 1,91 (1H, brs), 2,69-2,93 (3H, m), 3,04 (3H, d, J = 4,9 Hz),

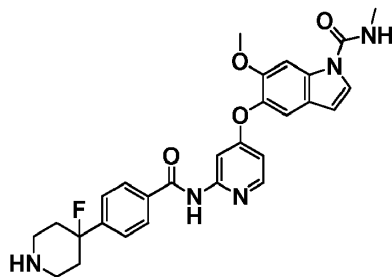
3,86 (3H, s), 4,18 (1H, brs), 4,42-4,66 (2H, m), 5,65 (1H, q, J = 4,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 5,9,2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H, s).

[158] [Esempio 7]

5-((2-(4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-

6-metossi-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 59]



“chemical formula 59” = Formula chimica 59

Benzotriazolo (33,2 mg, 0,278 mmol) è stato dissolto in diclorometano (10 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi è stato aggiunto cloruro di tionile (20 µL, 0,278 mmol) e la miscela è stata miscelata a 20 °C per 5 minuti. Acido 4-(1-terz-butossicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 7-4 (60 mg, 0,186 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela è stata miscelata per a 20°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e il diclorometano è stato fatto evaporare sotto vuoto fino a quando la sua quantità è diventata di circa 5 ml. 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di

produzione 1-6 (25 mg, 0,08 mmol), trietilammina (55 μ L, 0,40 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,96 mg, 0,016 mmol) sono stati aggiunti serialmente alla miscela di reazione risultante e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2 ore. Una soluzione di 2 M di tetraidrofurano metilammina (120 μ L, 0,24 mmol) è stata aggiunta alla miscela di reazione, quindi la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora ed è stato aggiunto acetato di etile e una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquoso per la partizione. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano (5 mL), quindi si è aggiunto acido trifluoroacetico (1 mL) a 0 °C e poi la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto, si è formata una miscela azeotropica del residuo risultante con toluene e quindi la miscela è stata essiccata sotto vuoto. Il residuo risultante è stato dissolto in un solvente misto di diclorometano e trietilammina e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0-17:3). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (11,8 mg, 29%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,73-2,01 (4H, m), 2,91- 3,23 (7H, m), 3,86 (3H, s), 5,76-5,91 (1H, m), 6,44-6,52 (1H, m), 6,64 (1 H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,31 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz) 7,81-7,97 (3H, m), 8,02-8,14 (2H, m), 8,74 (1H, brs).

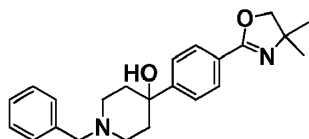
[159] Il materiale di partenza acido 4-(1-terz-butossicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzoico è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[160] [Esempio di produzione 7-1]

1- Benzil-4-(4-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-

il)fenil)piperidin-4-olo

[Chemical Formula 60]



“chemical formula 60” = Formula chimica 60

Magnesio (3,10 g, 127 mmol), iodio (135 mg, 0,531 mmol) e 2-(4-bromofenil)-4,5-diidro-4,4-dimetilossazolo (27 g, 106 mmol) sono stati aggiunti a tetraidrofurano (120 mL) e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi è stato aggiunto 1-benzil-4-piperidone (21,7 mL, 117 mmol) e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura quindi è stata aggiunta una soluzione satura di cloruro di ammonio e acetato di etile. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e quindi gli strati organici sono stati combinati e lavati in serie in acqua e in una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 3:1 - 1:1). La

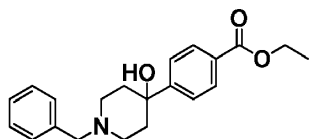
frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (13,4 g, 35%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 1,67-1,76 (2H, m), 2,16 (2H, td, J = 13,1, 4,5 Hz), 2,47 (2H, td, J = 12,0, 2,5 Hz), 2,79 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,58 (2H, s), 4,09 (2H, s), 7,23-7,40 (5H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[161] [Esempio di produzione 7-2]

Etil 4-(1-benzil-4-idrossipiperidin-4-il)benzoato

[Chemical Formula 61]



“chemical formula 61” = Formula chimica 61

1-benzil-4-(4-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)fenil)piperidin-4-olo descritto nell’Esempio di produzione 7-1 (13,4 g, 36,8 mmol) è stato dissolto in etanolo (300 mL), quindi è stato aggiunto acido solforico e la miscela è stata miscelata a 90 °C per 12 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e quindi il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano, il risultato è stato lavato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa e quindi lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile =

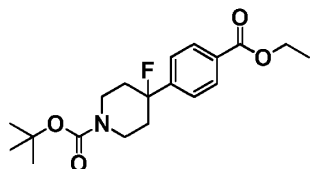
4:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (7,23 g, 58%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,59-1,85 (2H, m), 2,17 (2H, td, J = 13,1, 4,5 Hz), 2,47 (2H, td, J = 12,0, 2,5 Hz), 2,72-2,93 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,14-7,44 (5H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz).

[162] [Esempio di produzione 7-3]

terz-butil 4-(4-(etossicarbonil)fenil)-4-fluoropiperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 62]



“chemical formula 62” = Formula chimica 62

Etil 4-(1-benzil-4-idrossipiperidin-4-il)benzoato descritto nell'Esempio di produzione 7-2 (6,23 g, 18,4 mmol) è stato dissolto in diclorometano (200 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi dietilamminosolfuro trifluoruro (2,89 mL, 22,0 mmol) è stato aggiunto a -78 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Diclorometano è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela è stata lavata con acqua e poi essiccata su solfato di magnesio anidro e filtrata. Il solvente viene evaporato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (6,13 g).

Il prodotto grezzo A (6,13 g) è stato dissolto in diclorometano (100 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi è stato aggiunto 1-cloroetil

cloroformato (2,13 μ L, 19,8 mmol) e la miscela è stata miscelata a 20 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, quindi il residuo risultante è stato dissolto in metanolo (100 mL) e il risultato è stato riscaldato a riflusso per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, quindi dietiletere è stato aggiunto al residuo risultante, il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e quindi il risultato è stato lavato con dietiletere per ottenere un prodotto grezzo B (4,72 g).

Il prodotto grezzo B (4,72 g) è stato dissolto in diclorometano (50 mL), quindi sono stati aggiunti trietilamina (5,24 mL, 37,6 mmol) e di-terz-butil dicarbonato (4,92 g, 22,5 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con acetato di etile e quindi gli strati organici sono stati combinati e lavati con acqua e quindi con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (3,74 g, 58%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,24-1,34 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (9H, s), 1,86-2,14 (2H, m), 2,54 (1H, brs), 3,18 (1H,

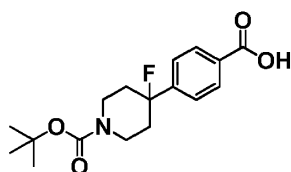
brs), 3,65 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,00-4,26 (2H, m), 4,38 (2H, qd, J = 7,1, 3,1 Hz), 7,43 (2H, dd, J = 8,6, 1,3 Hz), 8,03 (2H, dd, J = 18,1, 8,6 Hz).

[163] [Esempio di produzione 7-4]

Acido 4-(1-terz-butossicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-

il)benzoico

[Chemical Formula 63]



“chemical formula 63” = Formula chimica 63

terz-butil 4-(4-(etossicarbonil)fenil)-4-fluoropiperidina-1-

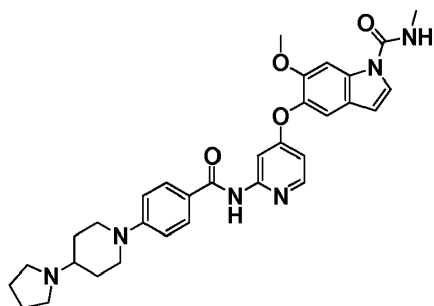
carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 7-3 (3,74 g, 10,6 mmol) è stato dissolto in un solvente misto di tetraidrofurano (10 mL) e metanolo (5 mL), quindi è stata aggiunta una soluzione da 1 M di idrossido di sodio (42,6 mL) e la miscela è stata miscelata a 50 °C per 4 ore. 1 M di acido cloridrico è stato aggiunto alla miscela di reazione, il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acqua, quindi il risultato è stato essiccato mediante un essiccamento passante per ottenere il composto del titolo (1,33 g, 39%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,83-2,15 (4H, m), 3,06 (2H, brs), 3,99 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz).

[164] [Esempio 8]

6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 64]



“chemical formula 64” = Formula chimica 64

Cloruro di ossalile (27 μ L, 0,321 mmol) e N,N-dimetilformammide (1,24 μ L, 0,016 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di acido 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzoico descritta nell'Esempio di produzione 8-2 (44 mg, 0,16 mmol) in diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. La miscela liquida di reazione è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela liquida di reazione è stata concentrata e trietilammina (112 μ L, 0,80 mmol), 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 1-6 (50 mg, 0,16 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (3,91 mg, 0,032 mmol) sono stati aggiunti in serie a una soluzione del residuo di diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. La miscela liquida di reazione è stata miscelata a temperatura ambiente. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al liquido di reazione e quindi è stato aggiunto acetato di etile per la diluizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e quindi lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il

residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (3,6 mg, 4,0%).

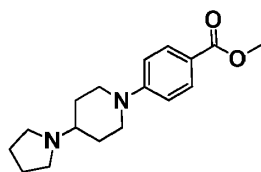
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,18-1,38 (2H, m), 1,84 (4H, brs), 1,95-2,11 (2H, m), 2,24-2,38 (1H, m), 2,70 (4H, brs), 2,82-2,96 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,80-3,91 (5H, m), 5,52-5,68 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,32 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,02 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,56 (1H, brs).

[165] Il materiale di partenza acido 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzoico è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[166] [Esempio di produzione 8-1]

Metil 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzoato

[Chemical Formula 65]



“chemical formula 65” = Formula chimica 65

Metil 4-fluorobenzoato disponibile in commercio (1,5 g, 9,73 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di 4-(1-pirrolidinil)piperidina disponibile in commercio (3,0 g, 19,5 mmol) in dimetilsolfossido (15 mL) a temperatura ambiente e quindi la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto e sotto irraggiamento con forno a microonde a 150 °C per 4 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a

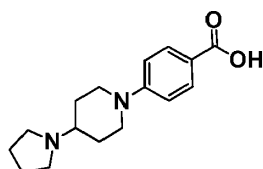
temperatura ambiente e poi diluito con acqua e acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con acqua e poi essiccato con un metodo convenzionale. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1) per ottenere il composto del titolo (2,06 g, 73%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,70 (2H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 2,53-2,65 (4H, m), 2,90 (2H, td, J =12,4, 2,6 Hz), 3,74-3,97 (5H, m), 6,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,2 Hz).

[167] [Esempio di produzione 8-2]

Acido 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzoico

[Chemical Formula 66]



“chemical formula 66” = Formula chimica 66

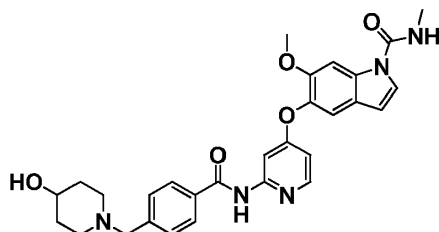
Una soluzione di idrossido di sodio da 5 M (15 mL, 75,0 mmol) è stata aggiunta a una soluzione di metil 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzoato descritta nell'Esempio di produzione 8-1 (2,06 g, 7,14 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) e metanolo (10 mL). Il liquido di reazione è stato agitato a 50°C per 4 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a 0 °C e poi 5 M di acido cloridrico sono stati aggiunti a goccia fino a raggiungere il pH 1. La miscela liquida è stata diluita con acetato di

etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,61 g, 82%).

ESI-MS(m/z):297[M+H]⁺.

[168] [Esempio 9]

5-((2-(4-((4-idrossipiperidina-1-il)metil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
[Chemical Formula 67]



“chemical formula 67” = Formula chimica 67

Trietilammina (1,6 mL, 11,5 mmol) e 4-(clorometil)benzoil cloruro disponibile in commercio (1,37 g, 7,25 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 1-6 (905 mg, 2,90 mmol) e tetraidrofurano (28 mL) sotto atmosfera di azoto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 100 minuti, quindi trietilammina (1,6 mL, 11,5 mmol) e 4-(clorometil)benzoil cloruro (0,90 g, 4,76 mmol) sono stati aggiunti alla miscela di reazione a 0 °C e il risultato è stato agitato a temperatura ambiente per 1,5 ore. Acqua, tetraidrofurano e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una

soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Il risultato è stato filtrato con gel di silice NH (acetato di etile) e quindi concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo.

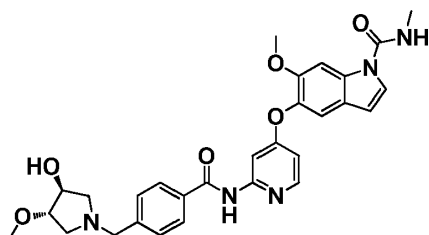
Il prodotto grezzo è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (15 mL), è stata aggiunta 4-idrossipiperidina (1,48 g, 14,6 mmol) disponibile in commercio sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 16 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 9:1-17:3 - 4:1). Il prodotto bersaglio è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acetato di etile per ottenere il composto del titolo (1,30 g, 84%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,32-1,44 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,86 (3H, d, J = 4,2 Hz), 3,39-3,50 (3H, m), 3,76 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 5,7, 2,2 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,15-8,22 (2H, m), 10,68 (1H, s).

[169] [Esempio 10]

5-((2-(4-(((3S,4S)-3-idrossi-4-metossipirrolidin-1-il)metil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 68]



“chemical formula 68” = Formula chimica 68

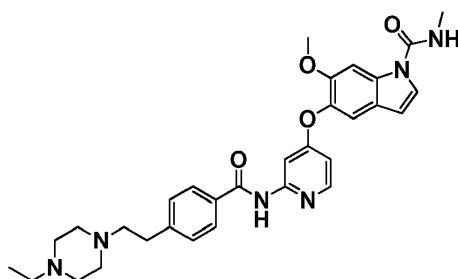
Il prodotto grezzo descritto nell'Esempio 9 (20,2 mg, 0,033 mmol) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (0,5 mL), quindi è stato aggiunto (3S, 4S)-4-metossipirrolidin-3-olo (55,9 mg, 0,477 mmol) (descritto in EP 1375465) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e quindi la miscela è stata miscelata per 200 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 19:1 - 9:1). Il residuo è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (13,8 mg, 77%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,32 (1H, dd, J = 10,1, 4,2 Hz), 2,61-2,68 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,03-3,16 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,62-3,76 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,12-4,19 (1H, m), 5,42-5,51 (1H,

m), 6,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,59-6,62 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,32 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,48 (1H, brs).

[170] [Esempio 11]

5-((2-(4-(2(4-etilpiperazin-1-il)etile)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
[Chemical Formula 69]



“chemical formula 69” = Formula chimica 69

Cloruro di tionile (0,116 mL, 1,60 mmol) è stato aggiunto a una miscela di acido 4-(2-cloroetil)benzoico (88 mg, 0,479 mmol) e 1,2-dicloroetano (1,0 mL), disponibili in commercio, sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata a riflusso a 90 °C per 1,5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi il solvente è stato evaporato e il risultato è stato dissolto in tetraidrofurano (1,0 mL) e quindi è stata preparata una soluzione di cloruro di acido. Trietilammina (0,443 mL, 3,20 mmol) è stata aggiunta a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 1-6 (49,9 mg, 0,160 mmol) e N,N-dimetilformammide (0,5 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata raffreddata a 0 °C.

Una soluzione di tetraidrofurano preparata precedentemente di cloruro di acido è stata aggiunta alla stessa temperatura e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:1 - 0:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (48,9 mg).

Il prodotto grezzo (48,9 mg) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (0,25 mL), quindi sono stati aggiunti N-etilpiperazina (129 μ L, 1,02 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (26,6 μ L, 0,153 mmol) disponibili in commercio, sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 60 °C per 16 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione della miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato purificato con TLC su

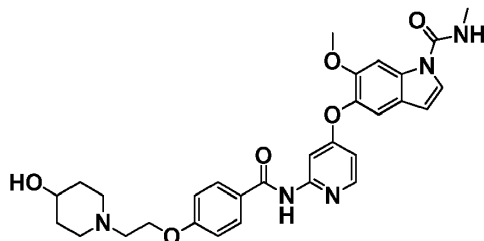
gel di silice NG (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (7,03 mg, 16%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,44 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,35-2,70 (10H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,86 (3H, s), 5,43-5,51 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9, 2,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,33 (3H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,46 (1 H, brs).

[171] [Esempio 12]

5-((2-(4-(2(4-idrossipiperidin-1-il)etossi)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 70]



“chemical formula 70” = Formula chimica 70

Cloruro di ossalile (44 µL, 0,513 mmol) e una quantità catalitica di N,N-dimetilformammide sono stati aggiunti a una miscela di acido 4-(2-cloroetossi)benzoico descritta nell'Esempio di produzione 12-1 (51.2 mg, 0,255 mmol) e diclorometano (2,0 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 45 minuti. Cloruro di ossalile (44 µL, 0,513 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 30

minuti. Il solvente è stato evaporato e il risultato è stato dissolto in tetraidrofurano (0,5 mL) e quindi è stata preparata una soluzione di cloruro di acido. Trietilammina (89 µL, 0,64 mmol) è stata aggiunta a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 1-6 (40 mg, 0,128 mmol) e N,N-dimetilformammide (0,5 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La soluzione di tetraidrofurano preparata in precedenza di cloruro di acido è stata aggiunta alla stessa temperatura e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 80 minuti. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa e acetato di etile è stata aggiunta alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro. Il risultato è stato filtrato con gel di silice NH (acetato di etile) e quindi concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (80,6 mg).

Il prodotto grezzo (80,6 mg) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (0,7 mL), è stata aggiunta 4-idrossipiperidina (93 mg, 0,919 mmol) disponibile in commercio sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 80°C per 12 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile una volta. Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di sodio anidro, e

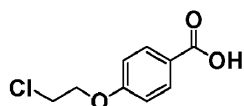
quindi filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 9:1). Il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (10,8 mg, 30%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,55-1,67 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,31 (2H, t, J = 9,5 Hz), 2,78-2,92 (4H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,67-3,77 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,50-5,59 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,7,2,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,32 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,47 (1H, brs).

[172] L'acido 4-(2-cloroetossi)benzoico reagente è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[173] [Esempio di produzione 12-1] Acido 4-(2-cloroetossi)benzoico

[Chemical Formula 71]



“chemical formula 71” = Formula chimica 71

Carbonato di potassio (7,27 g, 52,6 mmol) e 1-cloro-2-iodoetano disponibile in commercio (3,6 mL, 39,5 mmol) sono stati aggiunti a una miscela liquida di metil p-idrossibenzoato disponibile in commercio (2,0 g, 13,1 mmol) e N,N-dimetilformammide (50 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 60 °C per 12 ore. La miscela è stata raffreddata

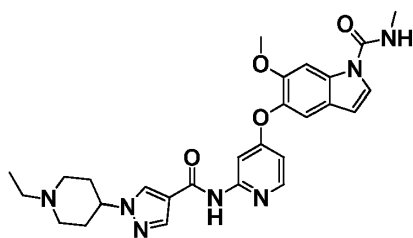
a temperatura ambiente e quindi è stata aggiunta una soluzione satura di cloruro di ammonio, acqua e dietilere alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro, e quindi filtrato e concentrato sotto vuoto. Tetraidrofurano (25 mL), metanolo (10 mL) e una soluzione di 2 M di idrossido di sodio (10 mL) sono stati aggiunti al residuo a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 80 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C, acidificata con 5 M di acido cloridrico e quindi la miscela è stata diluita con acetato di etile per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato, il precipitato è stato separato per filtrazione con una miscela liquida di acetato di etile e tetraidrofurano, il risultato è stato lavato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:etil acetato = 3:1 - 2:1 - 1:1) e quindi la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (278 mg, 11%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,92-3,98 (2H, m), 4,26-4,35 (2H, m), 6,96-7,06 (2H, m), 7,82-7,91 (2H, m), 12,68 (1H, brs).

[174] [Esempio 13]

5-((2-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo-4-carbossammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 72]



“chemical formula 72” = Formula chimica 72

Acetaldeide (8,9 mg, 0,202 mmol) e triacetossiboroidruo di sodio (43,9 mg, 0,207 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo-4-carbossammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 13-4 (20,3 mg, 0,041 mmol) e tetraidrofurano (1,0 mL) a temperatura ambiente, e la miscela è stata miscelata per 2,5 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile). Il prodotto è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (9,3 mg, 43%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,94-2,24 (6H, m), 2,46 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,03-3,11 (5H, m), 3,86 (3H, s),

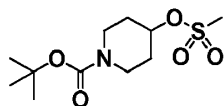
4,09-4,19 (1H, m), 5,49-5,56 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9,2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,31 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,17 (1H, brs).

[175] Il materiale di partenza 6-metossi-N-metil-5-((2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazole-4-carbossammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[176] [Esempio di produzione 13-1]

terz-Butil 4-((metilsolfonil)ossi)piperidina -1-carbossilato

[Chemical Formula 73]



“chemical formula 73” = Formula chimica 73

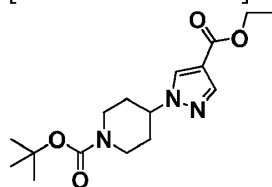
Cloruro metanesolfonilico disponibile in commercio (6,35 mL, 82,0 mmol) e trietilammina (26,0 mL, 186 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di terz-butil 4-idrossi-1-piperidina carbossilato (15 g, 74,5 mmol) e tetraidrofurano (200 mL) disponibile in commercio a 0 °C e la miscela è stata miscelata per 30 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato essiccato e filtrato con metodi convenzionali. Il solvente è stato evaporato e il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-eptano per ottenere il composto del titolo (19,8 g, 95%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (9H, s), 1,72-1,88 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,24-3,36 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 4,80-4,94 (1H, m).

[177] [Esempio di produzione 13-2]

terz-butil 4-(4-(etossicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carbossilato

[Chemical Formula 74]



“chemical formula 74” = Formula chimica 74

terz-butil-4-((metilsolfonil)ossi)piperidin-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 13-1 (2,7 g, 9,67 mmol) ed etil 4-pirazolo carbossilato (1,49 g, 10,6 mmol) disponibile in commercio sono stati sciolti in N,N-dimetilformamide (30 mL), 50 - 72% idruro di sodio oleoso (570 mg) è stato aggiunto a 0 °C e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 60 °C per 11 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua due volte e quindi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 1:1 - 1:3 - 0:1) e

la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,11 g, 68%).

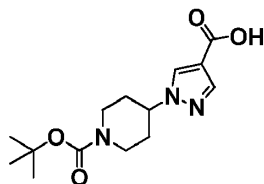
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,82-1,96 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,82-2,96 (2H, m), 4,19-4,34 (3H, m), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,91 (1H, s), 7,92 (1H, s).

[178] [Esempio di produzione 13-3]

Acido 1-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo-

4-carbossilico

[Chemical Formula 75]



“chemical formula 75” = Formula chimica 75

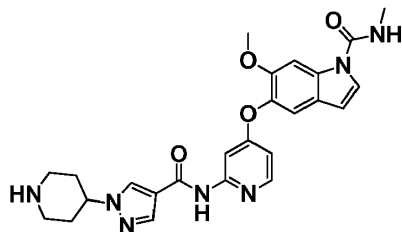
terz-butil 4-(4-(etossicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 13-2 (2,11 g, 6,53 mmol) è stato dissolto in metanolo (60 mL), quindi è stato aggiunto idrossido di potassio (1,46 g, 26,1 mmol) dissolto in acqua (16 mL) e la miscela è stata miscelata per 27 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto ed è stato aggiunto etere dietilico per la partizione. L'acetato di etile è stato aggiunto allo strato acquoso per la diluizione, quindi è stata aggiunta una soluzione acquosa al 5% di idrogenosolfato di potassio per l'acidificazione e la miscela è stata estratta con acetato di etile due volte. Lo strato organico combinato è

stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato per ottenere il composto del titolo (1,58 g, 82%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,84-1,98 (2H, m), 2,11-2,20 (2H, m), 2,81-2,97 (2H, m), 4,18-4,36 (3H, m), 7,97 (1H, s), 7,98 (1H, s).

[179] [Esempio di produzione 13-4]

6-metossi-N-metil-5-((2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo-4-carbossamide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossamide
[Chemical Formula 76]



“chemical formula 76” = Formula chimica 76

Benzotriazolo (97 mg, 0,813 mmol) è stato dissolto in diclorometano (4,0 mL), ed è stato aggiunto cloruro di tionile (59 µL, 0,813 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti sotto atmosfera di azoto. Acido 1-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo-4-carbossilico descritto nell'Esempio di produzione 13-3 (200 mg, 0,677 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 25 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)6-

metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 1-6 (102 mg, 0,327 mmol), trietilammina (0,453 mL, 3,27 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (3,99 mg, 0,033 mmol) in tetraidrofurano (5,0 mL) a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2 ore, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:9 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (170 mg).

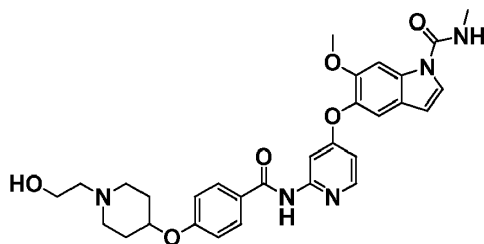
Il prodotto grezzo (170 mg) è stato dissolto in diclorometano (1,8 mL) e acido trifluoroacetico (0,5 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 80 minuti, poi è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilammina, quindi il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 49:1 - 4:1), la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (81,2 mg, 51%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,78-1,91 (2H, m), 2,11-2,19 (2H, m), 2,75 (2H, td, J = 12,3, 2,3 Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,19-3,27 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,16-4,26 (1H, m), 5,53-5,63 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,8, 2,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,22 (1H, brs).

[180] [Esempio 14]

5-((2-(4-((1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)ossi)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N -metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 77]



“chemical formula 77” = Formula chimica 77

Benzotriazolo (34,1 mg, 0,286 mmol) è stato dissolto in diclorometano (1,5 mL), quindi è stato aggiunto cloruro di tionile (20 µL, 0,274 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e quindi la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)ossi)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 14-1 (79,3 mg, 0,247 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 25 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di

sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 1-6 (35,6 mg, 0,114 mmol), trietilammina (0,158 mL, 1,14 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (1,39 mg, 0,011 mmol) in tetraidrofurano (1,1 mL) a 0 °C. La miscela di reazione è stata miscelata a temperatura ambiente per 1,5 ore, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3-0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (41,1 mg).

Il prodotto grezzo (41,1 mg) è stato dissolto in diclorometano (0,6 mL) e acido trifluoroacetico (0,2 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 75 minuti, e il risultato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilammina, quindi il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo =

49:1 - 4:1), la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il prodotto grezzo B (34 mg).

A una miscela del prodotto grezzo B (8,5 mg, 0,016 mmol) e di tetraidrofurano (0,5 mL) a temperatura ambiente sono stati aggiunti triacetossiboridride di sodio (17,5 mg, 0,082 mmol) e 2-idrossiacetaldeide disponibile in commercio (4,95 mg, 0,082 mmol) e la miscela è stata miscelata per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile). Il residuo è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (6,4 mg, 40%).

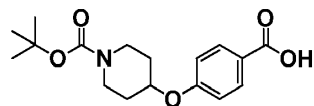
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,78-1,90 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,35-2,47 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,72-2,83 (2H, m), 3,07 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,38-4,48 (1H, m), 5,45-5,54 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,32 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,45 (1H, brs).

[181] Il materiale di partenza acido 4-((1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)ossi)benzoico è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[182] [Esempio di produzione 14-1]

Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-yl)benzoico

[Chemical Formula 78]



“chemical formula 78” = Formula chimica 78

Diisopropil azodicarbossilato (9,65 mL, 1,9 M, 18,3 mmol) è stato aggiunto a una miscela di benzil 4-idrossi benzoato disponibile in commercio (3 g, 13,1 mmol), terz-butil 4-idrossipiperidina-1-carbossilato (2,77 g, 13,8 mmol) disponibile in commercio, trifenilfosfina (4,81 g, 18,3 mmol) e tetraidrofurano (150 mL) a 0°C, e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per una notte. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa e poi con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (3,8 g).

Una parte del prodotto grezzo (500 mg, 1,22 mmol) è stata sciolta in etanolo (5 mL), è stata aggiunta una soluzione di idrossido di sodio da 5 M (0,729 mL, 3,65 mmol) e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 50 °C per 7 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti 5 M di acido cloridrico e

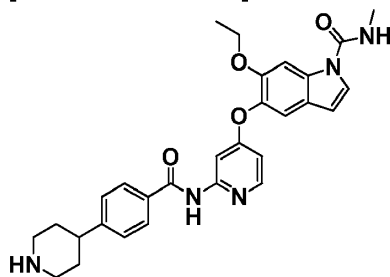
acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato essiccato e filtrato con metodi convenzionali. Il solvente è stato evaporato e quindi il risultante è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-eptano per ottenere il composto del titolo (343 mg, 62%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 1,65-1,84 (2H, m), 1,87-2,07 (2H, m), 3,30-3,51 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 4,50-4,66 (1H, m), 6,87-7,03 (2H, m), 7,98-8,14 (2H, m).

[183] [Esempio 15]

6-etossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 79]



“chemical formula 79” = Formula chimica 79

terz-butil

4-(4-((4-((6-etossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 15-8 (3,35 g, 5,46 mmol) è stato dissolto in diclorometano (45 mL) e acido trifluoroacetico (15 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 110 minuti e poi concentrata sotto vuoto, quindi il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilammina e il risultato è stato purificato con una

cromatografia a colonna su gel di silice NG (acetato di etile:metanolo = 97:3 - 4:1) per ottenere il composto del titolo (2,41 g, 86%)

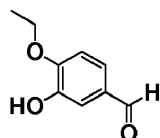
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,70 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,63-2,80 (3H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,16-3,24 (2H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,46-5,54 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9,2,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,29-7,34 (3H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, s), 8,08-8,11 (1H, m), 8,50 (1H, brs).

[184] Il materiale di partenza *terz*-butil 4-(4-((4-((6-etossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[185] [Esempio di produzione 15-1]

4-etossi-3-idrossibenzaldeide

[Chemical Formula 80]



“chemical formula 80” = Formula chimica 80

3,4-diidrossi benzaldeide (35,8 g, 259 mmol) e carbonato di potassio (37,6 g, 272 mmol) disponibili in commercio sono stati sciolti in N,N-dimetilformamide (150 ml), quindi iodoetano disponibile in commercio (22 ml, 275 mmoli) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata per 2 giorni. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto, il risultato è stato raffreddato a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 5 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la

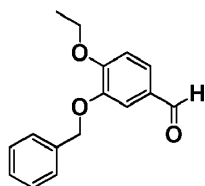
partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato due volte con acqua e con una soluzione salina satura, quindi la miscela è stata essiccata su solfato di magnesio anidro e filtrata. Il solvente è stato evaporato, quindi è stato aggiunto il diclorometano e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione per ottenere il composto del titolo (25,8 g, 60%). Il filtrato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 4:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, poi dietilere e diclorometano sono stati aggiunti al residuo e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione per ottenere il composto del titolo (3,45 g, 8,0%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,75 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,45 (2H, m), 9,84 (1H, s).

[186] [Esempio di produzione 15-2]

3-(benzilossi)-4-etossibenzaldeide

[Chemical Formula 81]



“chemical formula 81” = Formula chimica 81

Carbonato di potassio (19,8 g, 143 mmol) e cloruro di benzile (16,5 mL, 143 mmol) sono stati aggiunti a una sospensione di 4-etossi-3-idrossibenzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 15-1 (20 g,

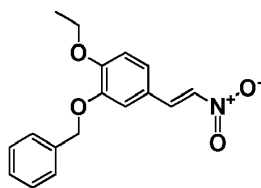
120 mmol) in etanolo (200 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 90 °C per 2,5 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 4:1 - 3:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (28,5 g, 92%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,19 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,43-7,49 (4H, m), 9,81 (1H,s).

[187] [Esempio di produzione 15-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-etossi-4-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 82]



“chemical formula 82” = Formula chimica 82

3-(Benzilossi)-4-etossi benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 15-2 (14,5 g, 56,4 mmol), è stato dissolto in acido acetico (45 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (5,22 g, 67,7 mmol) e nitrometano (7,5 mL, 138 mmol) a

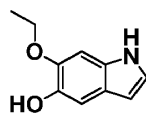
temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2,5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,17 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,29-7,51 (6H, m), 7,90 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[188] [Esempio di produzione 15-4]

6-etossi-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 83]



“chemical formula 83” = Formula chimica 83

Acido nitrico fumante (13 mL, 289 mmol) è stato aggiunto lentamente a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-etossi-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 15-3 (16,9 g, 56,6 mmol) e acido acetico (160 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 6 ore. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e poi lavato con una miscela liquida di acido acetico ed etanolo per ottenere un prodotto grezzo (19,5 g).

Il prodotto grezzo (19,5 g) è stato sospeso in metanolo (500 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (6,85 g) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di

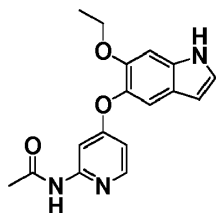
idrogeno per 17 ore. Il catalizzatore è stato filtrato con celite, e il risultante è stato lavato con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato dissolto in tetraidrofurano e adsorbito dal gel di silice. Il gel di silice assorbito è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 13:7). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (3,78 g, 38%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,8Hz), 5,50 (1H, s), 6,39-6,43 (1H, m), 6,87 (1H, s), 7,05-7,09 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,91 (1H, brs).

[189] [Esempio di produzione 15-5]

N-(4-((6-etossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)acetammide

[Chemical Formula 84]



“chemical formula 84” = Formula chimica 84

6-etossi-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 15-4 (7,0 g, 39,5 mmol) è stato dissolto in dimetilsolfossido (40 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (8,09 g, 47,4 mmol) e terz-butossido di potassio (4,88 g, 43,5 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente, e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 160 °C per 4 ore.

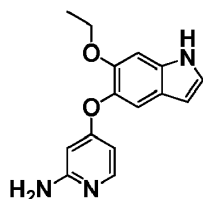
Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente e acqua e acetato di etile sono stati aggiunti per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua due volte e poi con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 3:1 - 2:1 - 3:2 - 1:3 - 1:4 - 0:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (7,16 g, 58%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,14 (3H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,46-6,49 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 7,01 (1H, s), 7,13-7,16 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,74 (1H, brs), 7,87 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,10 (1H, brs).

[190] [Esempio di produzione 15-6]

4-((6-etossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 85]



“chemical formula 85” = Formula chimica 85

N-(4-((6-etossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)acetammide

descritto nell'Esempio di produzione 15-5 (7,16 g, 23,0 mmol) è stato

dissolto in metanolo (50 mL), una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (50 mL) è stata aggiunta sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 75 °C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, quindi il risultato è stato filtrato e concentrato sotto vuoto. Al residuo è stata aggiunta una miscela liquida di etere etilico e acetato di etile e la miscela è stata raccolta mediante filtrazione e lavata per ottenere il composto del titolo (5,35 g, 86%).

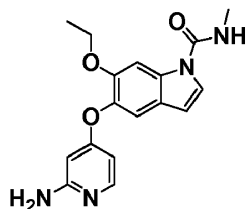
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,46-6,50 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,15-7,18 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 (1H, brs).

[191] [Esempio di produzione 15-7]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-etossi-N-metil-1H-indolo-1-

carbossammide

[Chemical Formula 86]



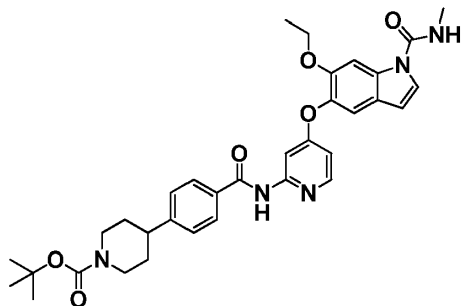
“chemical formula 86” = Formula chimica 86

4-((6-etossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina descritto nell'Esempio di produzione 15-6 (6,44 g, 23,9 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (80 mL) 50%-72% di idruro di sodio oleoso (1,41 g) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 40 minuti. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0 °C, è stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (5,78 g, 38,3 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Una soluzione saturata di cloruro di ammonio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua due volte e poi con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Al residuo è stata aggiunta una miscela liquida di dietiletere e acetato di etile, quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e il risultato è stato lavato nuovamente con acetato di etile per ottenere il titolo del composto (4,24 g, 54%). Il filtrato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0-9:1), la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con una miscela liquida di dietiletere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (1,58 g, 20%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, brs), 5,42-5,51 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 6,2, 2,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 3,7, 0,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,27 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,98 (1H, s).

[192] [Esempio di produzione 15-8]

terz-butil 4-(4-((4-((6-etossi-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato
 [Chemical Formula 87]



“chemical formula 87” = Formula chimica 87

Benzotriazolo (1,92 g, 16,1 mmol) è stato dissolto in diclorometano (80 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (1,15 mL, 15,8 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (4,1 g, 13,4 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 25 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-

aminopiridin-4-il)6-etossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 15-7 (2 g, 6,13 mmol), trietilammina (8,5 mL, 61,3 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (75 mg, 0,613 mmol) in tetraidrofurano (40 mL) a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 14 ore, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi il risultante è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, al residuo è stato aggiunto diclorometano e sono stati aggiunti ancora dietilere e acetato di etile, quindi il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato per ottenere il titolo del composto (3,08 g, 82%). Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il risultato è stato dissolto in diclorometano e purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:9). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (273 mg, 7,3%).

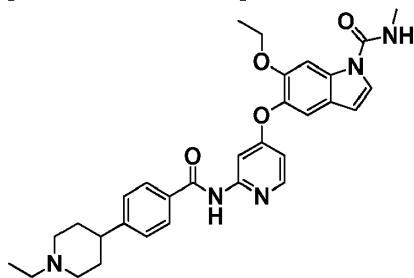
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (9H, s), 1,50-1,70 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,64-2,87 (3H, m), 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16-4,33 (2H, m), 5,45-5,52 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9,2,3 Hz),

7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,33 (3H, m), 7,79-7,83 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, brs).

[193] [Esempio 16]

6-etossi-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 88]



“chemical formula 88” = Formula chimica 88

Triacetossiboroidruo di sodio (1,36 g, 6,43 mmol) è stato aggiunto a una miscela di 6-etossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio 15 (2,2 g, 4,28 mmol) e tetraidrofurano (33 mL) a temperatura ambiente, quindi è stata aggiunta una soluzione di tetraidrofurano (11 mL) di acetaldeide disponibile in commercio (283 mg, 6,43 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Acetato di etile e una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquoso sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato e il residuo così ottenuto è stato combinato con il residuo ottenuto dal materiale di partenza simile 6-etossi-N-metil-5-((2-

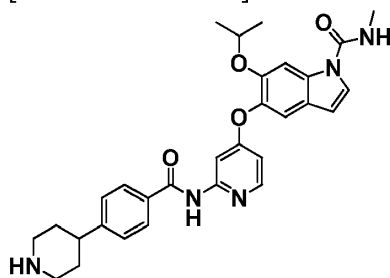
(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide (200 mg, 0,389 mmol) con il metodo analogo. L'acetato di etile è stato aggiunto al residuo combinato e il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione per ottenere il composto del titolo (2,20 g, 87%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,92 (4H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 2,43-2,62 (3H, m), 3,04 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,55-5,62 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,7,2,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,53 (1H, brs).

[194] [Esempio 17]

6-isopropossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 89]



“chemical formula 89” = Formula chimica 89

Benzotriazolo (88,7 mg, 0,745 mmol) è stato dissolto in diclorometano (4,0 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (52 µL, 0,707 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è

stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (180 mg, 0,589 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 55 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)6-isopropossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 17-7 (77 mg, 0,226 mmol), trietilammina (0,314 mL, 2,26 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (2,76 mg, 0,023 mmol) in tetraidrofurano (2,0 mL), diclorometano (5,0 mL) e N,N-dimetilformammide (0,2 mL) a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 140 minuti, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di soluzione di tetraidrofurano di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3 - 0:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (111 mg).

Il prodotto grezzo (111 mg) è stato dissolto in diclorometano (1,8 mL) e acido trifluoroacetico (0,65 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata per 90 minuti a temperatura ambiente, poi è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilammia, quindi il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 17:3 - 4:1), per ottenere il composto del titolo (85,4 mg, 92%).

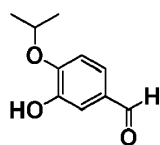
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,55-1,71 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,62-2,80 (3H, m), 3,05 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,15-3,25(2H, m), 4,52-4,64 (1H, m), 5,49-5,57 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,29-7,35 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,08 NH, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, brs).

[195] Il materiale di partenza 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-isopropossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[196] [Esempio di produzione 17-1]

3-idrossi-4-isopropossi benzaldeide

[Chemical Formula 90]



“chemical formula 90” = Formula chimica 90

3,4-diidrossi benzaldeide (5 g, 36,2 mmol) e carbonato di potassio (5,15 g, 37,3 mmol) disponibili in commercio sono stati sciolti

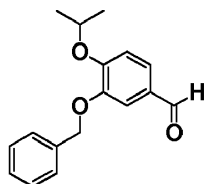
in N,N-dimetilformammide (20 mL), quindi 2-bromopropano (3,5 mL, 37,3 mmol) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata a 40 °C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato due volte con acqua e con una soluzione salina satura, quindi il risultato è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrata. Il solvente è stato fatto evaporare, al residuo è stato aggiunto diclorometano, il precipitato è stato separato per filtrazione e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:etil acetato = 19:1 13:7) e quindi la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,84 g, 28%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,73 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 5,78 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,2,2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,83 (1H, s).

[197] [Esempio di produzione 17-2]

3-(benzilossi)-4-isopossibenzaldeide

[Chemical Formula 91]



“chemical formula 91” = Formula chimica 91

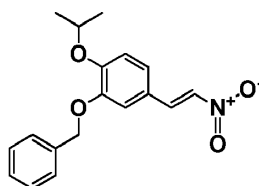
Carbonato di potassio (1,83 g, 13,2 mmol) e cloruro di benzile (1,55 mL, 13,5 mmol) sono stati aggiunti a una sospensione di 3-idrossi-4-isopropossibenzenalide descritto nell'Esempio di produzione 17-1 (1,84 g, 10,2 mmol) in etanolo (20 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 90 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, e il risultante è stato essiccato su solfato di sodio anidro e quindi filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 19:1 - 3:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,59 g, 94%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,69 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 5,18 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,41 (3H, m), 7,43-7,48 (4H, m), 9,81 (1H, s).

[198] [Esempio di produzione 17-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-isopropossi-4-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 92]



"chemical formula 92" = Formula chimica 92

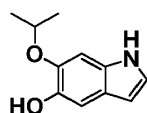
3-(Benzilossi)4-isopropossi benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 17-2 (2,59 g, 9,59 mmol), è stato dissolto in acido acetico (7,5 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (887 mg, 11,5 mmol) e nitrometano (1,25 mL, 23,1 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo (2,20 g, 73%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (6H, d, J = 6,2 Hz), 4,55-4,71 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,4,1,8 Hz), 7,29-7,48 (6H, m), 7,90 (1H, d, J=13,5 Hz).

[199] [Esempio di produzione 17-4]

6-isopropossi-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 93]



“chemical formula 93” = Formula chimica 93

Acido nitrico fumante (1,5 mL, 33,3 mmol) è stato aggiunto lentamente a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-isopropossi-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 17-3 (2,20 g, 7,02 mmol) e acido acetico (20 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 7,5 ore. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e

poi il risultato è stato lavato con una miscela liquida di acido acetico ed etanolo per ottenere un prodotto grezzo (2,28 g).

Il prodotto grezzo (2,28 g) è stato sospeso in metanolo (60 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (677 mg) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 14,5 ore. Il catalizzatore è stato filtrato con celite, e il risultante è stato lavato con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (475 mg, 35%).

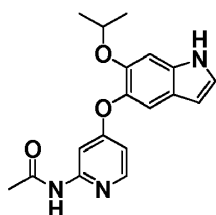
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,40 (6H, d, J = 6,2 Hz), 4,57 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 5,55 (1H, s), 6,38-6,44 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,90 (1H, brs).

[200] [Esempio di produzione 17-5]

N-(4-((6-isopropossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

il)acetammide

[Chemical Formula 94]



“chemical formula 94” = Formula chimica 94

6-isopropossi-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 17-4 (165 mg, 0,863 mmol), N-(4-cloropiridin-2-

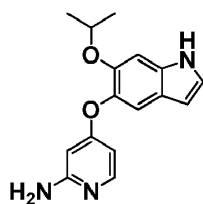
il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (442 mg, 2,59 mmol) è stato dissolto in dimetilsolfossido (2,0 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi potassio terz-butossido (194 mg, 1,73 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 160 °C per 3 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente e acqua e acetato di etile sono stati aggiunti per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:2 - 1:3) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (116 mg, 41 %).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,14 (3H, s), 4,34-4,48 (1H, m), 6,45-6,53 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,16 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,35 (1H, s), 7,77 (1H, brs), 7,85-8,05 (2H, m), 8,10 (1H, brs).

[201] [Esempio di produzione 17-6]

4-((6-isopropossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 95]



"chemical formula 95" = Formula chimica 95

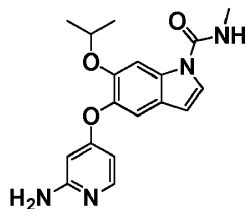
N-(4-((6-isopropossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 17-5 (116 mg, 0,357 mmol) è stato dissolto in metanolo (2,5 mL), metossido di sodio al 28% (0,728 mL) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato e il risultato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 3:7 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (66,3 mg, 66%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,28 (2H, brs), 4,36-4,47 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,46-6,51 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,12 (1H, brs).

[202] [Esempio di produzione 17-7]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-isopropossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 96]



“chemical formula 96” = Formula chimica 96

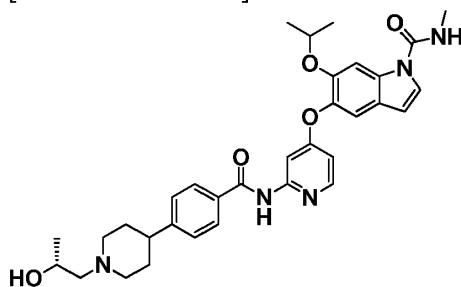
4-((6-isopropossi-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina descritto nell'Esempio di produzione 17-6 (65,6 mg, 0,232 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (1,5 mL), è stato aggiunto idruro di sodio oleoso al 50%-72% (16,7 mg) sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 50 minuti. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0 °C, è stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (69,2 mg, 0,458 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Una soluzione saturata di cloruro di ammonio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e poi con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:7 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (77,0 mg, 98%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,32 (2H, brs), 4,56 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 5,50-5,61 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 3,6, 0,6 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,00 (1H, s).

[203] [Esempio 18]

(R)-5-((2-(4-(1-(2-idrossipropil)piperidin-4-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-6-isopropossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 97]



“chemical formula 97” = Formula chimica 97

(R)-(+)-propilene ossido disponibile in commercio (20,5 mg, 0,353 mmol) è stato aggiunto a una miscela di 6-isopropossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzamide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 17 (12,7 mg, 0,024 mmol) ed etanolo (0,5 mL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata con una provetta sigillata a 80°C per 3 ore e 40 minuti. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a

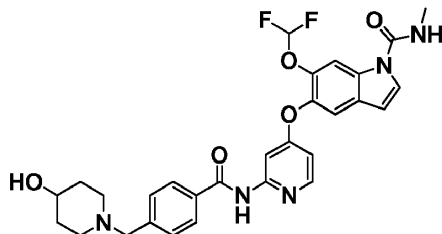
colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietilere per ottenere il composto del titolo (8,28 mg, 59%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,70-1,90 (3H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,21-2,46 (3H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,14 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,80-3,91 (1H, m), 4,53-4,64 (1H, m), 5,44-5,52 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 5,7,2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,30-7,36 (3H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1H, s).

[204] [Esempio 19]

6-(diluorometossi)-5-((2-(4-((4-idrossipiperidin-1-il)metil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 98]



“chemical formula 98” = Formula chimica 98

Trietilamina (17 μL, 0,123 mmol) e 4-(clorometil)benzoil cloruro disponibile in commercio (11,5 mg, 0,061 mmol) sono stati

aggiunti a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(difluorometossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 19-7 (4,3 mg, 0,012 mmol) e tetraidrofurano (0,5 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2,5 ore e poi sono stati aggiunti alla miscela di reazione acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e successivamente essiccato su solfato di sodio anidro e il risultato è stato filtrato con gel di silice NH (acetato di etile) e concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (6,18 mg).

Il prodotto grezzo (6,18 mg) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (0,5 mL), è stata aggiunta 4-idrossipiperidina (17,7 mg, 0,175 mmol) disponibile in commercio sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 14 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (6,0 mg, 86%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,66 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 9,7 Hz), 2,67-2,78 (2H, m), 3,08 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,54 (2H, s), 3,62-3,77 (2H, m), 5,46-5,57 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 73,9 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,38-

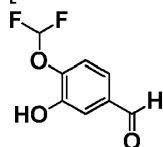
7,46 (4H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,24 (1H, s), 8,53 (1H, brs).

[205] Il materiale di partenza 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(difluorometossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[206] [Esempio di produzione 19-1]

4-(difluorometossi)-3-idrossibenzaldeide

[Chemical Formula 99]



“chemical formula 99” = Formula chimica 99

3,4-diidrossi benzaldeide (5 g, 36,2 mmol) e clorodifluoroacetato di sodio (5,57 g, 36,5 mmol) disponibili in commercio sono stati sciolti in N,N-dimetilformammide (45 mL) e acqua (905 μ L) e quindi è stato aggiunto idrossido di sodio (1,48 g, 37,0 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 120°C per 2 ore. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto, il residuo è stato raffreddato a 0 °C e sono stati aggiunti 5 M di acido cloridrico e dietilere per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, quindi il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 7:3) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,66 g, 39%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,69-5,74 (1H, m), 6,65 (1H, t, J = 72,5 Hz), 7,23-7,31 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,4,1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,92 (1H, s).

[207] [Esempio di produzione 19-2]

3-(benzilossi)-4-(difluorometossi)benzaldeide

[Chemical Formula 100]



“chemical formula 100” = Formula chimica 100

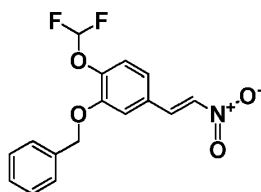
Carbonato di potassio (3,91 g, 28,3 mmol) e bromuro di benzile (2,5 mL, 21,1 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 4-(difluorometossi)-3-idrossibenzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 19-1 (2,66 g, 14,2 mmol) in acetonitrile (50 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e quindi il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto ed è quindi stato ottenuto quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,21 (2H, s), 6,68 (1H, t, J = 74,3 Hz), 7,31-7,51 (7H, m), 7,57 (1H, d, J=1,8 Hz), 9,92 (1H, s).

[208] [Esempio di produzione 19-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-difluorometossi-4-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 101]



"chemical formula 101" = Formula chimica 101

3-(Benzilossi)4-et(difluorometossi)benzaldeide descritta

nell'Esempio di produzione 19-2 (3,94 g, 14,2 mmol), è stato dissolto in acido acetico (11 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (1,27 g, 16,4 mmol) e nitrometano (1,9 mL, 35,1 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi riscaldata e miscelata a 130 °C di nuovo per 1 ora. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con una miscela liquida di acido acetico ed etanolo per ottenere il composto del titolo (2,36 g, 52%). Il filtrato è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 19:1 - 4:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto. Il precipitato è stato lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo (406 mg, 8,9%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,18 (2H, s), 6,65 (1H, t, J = 74,3 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,32-7,45 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 13,9 Hz).

[209] [Esempio di produzione 19-4]

5-(benzilossi)-6-(difluorometossi)-1H-indolo

[Chemical Formula 102]



“chemical formula 102” = Formula chimica 102

Acido nitrico fumante (6,0 mL, 133 mmol) è stato aggiunto lentamente a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-(difluorometossi)-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 19-3 (2,77 g, 8,61 mmol) e acido acetico (36 mL) in un bagno di ghiaccio, e la miscela è stata miscelata per 7,5 ore. Una parte della miscela di reazione è stata riscaldata e miscelata a 50 °C per 30 minuti, poi a 70 °C per 40 minuti e poi a 75 °C per 165 minuti. Una parte della miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il risultato è stato diluito con acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura ed essiccato su solfato di magnesio anidro, quindi il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 17:3 - 3:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, quindi il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere un prodotto grezzo A (23,6 mg). La miscela di reazione rimanente è stata riscaldata e miscelata a 65 °C per 3 ore, quindi il risultato è stato versato su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e poi lavato con una miscela liquida di acido

acetico ed etanolo per ottenere un prodotto grezzo B (603 mg). Acetato di etile è stato aggiunto al filtrato per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato, quindi il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, dietilere è stato aggiunto al residuo e il precipitato è stato raccolto per filtrazione per ottenere un prodotto grezzo C (73,3 mg).

I prodotti grezzi A, B e C (550 mg) sono stati sospesi in etanolo (5,5 ml), acido acetico (5,5 ml) e acqua (676 μ L), poi polvere di ferro (419 mg, 7,51 mmol) è stata aggiunta sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70 °C per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e acetato di etile e una soluzione di disolfuro di sodio acquosa è stata aggiunta per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina satura, essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato, quindi il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (245 mg, 13%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,15 (2H, s), 6,45-6,49 (1H, m), 6,58 (1H, t, J = 76,0 Hz), 7,19-7,22 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,24-7,27(1H, m), 7,29-7,43 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 8,12 (1H, brs).

[210] [Esempio di produzione 19-5]

6-(difluorometossi)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 103]



“chemical formula 103” = Formula chimica 103

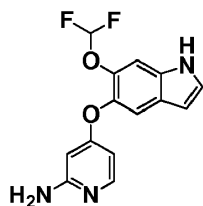
5-(benzilossil)-6-(difluorometossi)-1H-indolo descritto nell'Esempio di produzione 19-4 (245 mg, 0,847 mmol) è stato dissolto in etanolo (8,0 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (90 mg) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 75 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile e il catalizzatore è stato filtrato con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e quindi filtrato con gel di silice (acetato di etile). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,15 (1H, s), 6,41-6,49 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 74,1 Hz), 7,15-7,24 (3H, m), 8,06 (1H, brs).

[211] [Esempio di produzione 19-6]

4-((6-(difluorometossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 104]



"chemical formula 104" = Formula chimica 104

6-(difluorometossi)-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 19-5 (35,1 mg, 0,176 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (89,0 mg, 0,522 mmol) e terz-butossido di potassio (44,0 mg, 0,392 mmol) sono stati sciolti in dimetilsolfossido (500 μ L) sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 160 °C per 80 minuti. Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente e acqua e acetato di etile sono stati aggiunti per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccata su solfato di sodio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (12,5 mg).

Il prodotto grezzo (12,5 mg) è stato dissolto in metanolo (500 μ L), metossido di sodio al 28% (39 μ L, 0,382 mmol) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 65 °C per 1 ora. La miscela è stata raffreddata

a temperatura ambiente, è stato aggiunto metossido di sodio al 28% (39 μ L, 0,382 mmol) e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 65 °C per 2,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato e il risultato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 97:3 - 9:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (4,4 mg, 8,6%).

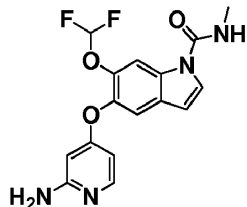
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,48 (2H, brs), 5,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 5,9, 1,8 Hz), 6,45 (1H, t, J = 74,5 Hz), 6,52-6,58 (1H, m), 7,30 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,35 (1H, brs).

[212] [Esempio di produzione 19-7]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(difluorometossi)-N-metil-

1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 105]



“chemical formula 105” = Formula chimica 105

4-((6-(difluorometossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

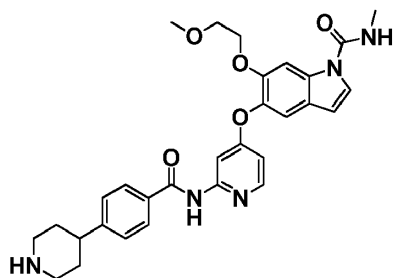
descritto nell'Esempio di produzione 19-6 (4,4 mg, 0,015 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (500 µL), quindi è stato aggiunto idruro di sodio oleoso al 50%-72% (4,1 mg) sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0 °C ed è stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (16,4 mg, 0,108 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 50 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccata su solfato di sodio anidro e quindi filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (4,3 mg, 82%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,08 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,44 (2H, brs), 5,49 (1H, brs), 5,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 6,2,2,2 Hz), 6,50 (1H, t, J = 74,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,35 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,23 (1H, s).

[213] [Esempio 20]

6-(2-Metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 106]



"chemical formula 106" = Formula chimica 106

Benzotriazolo (609 mg, 5,11 mmol) è stato dissolto in diclorometano (25 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (373 μ L, 5,11 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (1,3 g, 4,26 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)ossi)6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 20-7 (0,95 g, 2,67 mmol), trietilammina (1,86 mL, 13,3 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (16 mg, 0,133 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 mL) e diclorometano (20 mL) a 0 °C oltre 5 minuti e la miscela di reazione è stata risciacquata con diclorometano (10 mL) e quindi miscelata alla stessa temperatura per 5 minuti. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2 ore, quindi è stata aggiunta una soluzione acquosa di

metilammina al 40% (2,3 mL, 26,7 mmol), e quindi la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta alla miscela di reazione per la partizione e lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile per tre volte. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 49:1 - 23:2) per ottenere un prodotto grezzo (1,11 g).

Il prodotto grezzo (1,11 g) è stato dissolto in diclorometano (50 mL) e acido trifluoroacetico (5,0 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi il risultante è stato concentrato sotto vuoto, e quindi il residuo è stato dissolto in diclorometano e trietilammina e il risultante è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 22:3) per ottenere il composto del titolo (829 mg, 57%).

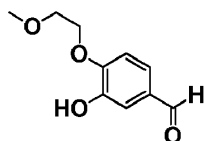
¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59-1,69 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 14,1 Hz), 2,68 (1H, tt, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,75 (2H, td, J = 12,2, 2,4 Hz), 3,04 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,17-3,23 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,55-3,61 (2H, m), 4,15-4,21 (2H, m), 5,57-5,65 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 5,8, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,30-7,34 (3H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,50 (1H, brs).

[214] Il materiale di partenza 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[215] [Esempio di produzione 20-1]

3-idrossi-4-(2-metossietossi) benzaldeide

[Chemical Formula 107]



“chemical formula 107” = Formula chimica 107

3,4-diidrossibenzaldeide (39,3 g, 285 mmol) e carbonato di sodio (45,2 g, 427 mmol) disponibili in commercio sono stati sciolti in N,N-dimetilformammide (400 mL), quindi 2-bromoetilmetiletere disponibile in commercio (26,7 mL, 285 mmoli) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 giorni. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, è stato aggiunto diclorometano, il precipitato è stato separato mediante filtrazione e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 17:3

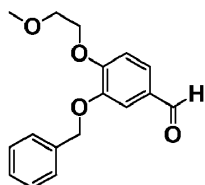
- 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (12,9 g, 23%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,47 (3H, s), 3,76-3,80 (2H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 6,40 (1H, brs), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,85 (1H, s).

[216] [Esempio di produzione 20-2]

3-benzilossi-4-(2-metossietossi) benzaldeide

[Chemical Formula 108]



“chemical formula 108” = Formula chimica 108

Carbonato di potassio (11,8 g, 85,7 mmol) e cloruro di benzile (10 mL, 86,9 mmol) sono stati aggiunti a una miscela liquida di 3-idrossi-4-(2-metossietossi) benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 20-1 (12,9 g, 65,9 mmol) in etanolo (130 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 90 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato

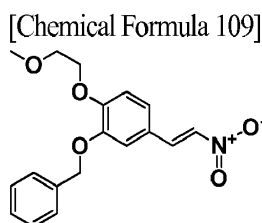
di etile = 9:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (17,6 g, 93%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,46 (3H, s), 3,79-3,85 (2H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 5,18 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,43-7,50 (4H, m), 9,82 (1H, s).

[217] [Esempio di produzione 20-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-(2-metossietossi)-4-(2-

nitrovinil)benzene



“chemical formula 109” = Formula chimica 109

3-(Benzilossi)4-(2-metossietossi) benzaldeide (17,6 g, 61,5 mmol) descritta nell'Esempio di produzione 20-2, è stato dissolto in acido acetico (49,3 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (5,69 g, 73,8 mmol) e nitrometano (8,32 mL, 154 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere il composto del titolo.

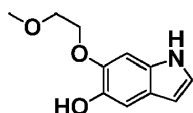
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,46 (3H, s), 3,78-3,84 (2H, m), 4,21-4,27 (2H, m), 5,16 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (1H,

d, J=1,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,4,2,2 Hz), 7,30-7,48 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[218] [Esempio di produzione 20-4]

6-(2-Metossietossi)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 110]



“chemical formula 110” = Formula chimica 110

Acido nitrico al 69% (15 mL, 233 mmol) è stato aggiunto a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-(2-metossietossi)-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 20-3 (20,2 g, 61,5 mmol) e acido acetico (120 mL) a 25 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 6 ore. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e poi lavato con acqua per ottenere un prodotto grezzo (23,0 g).

Il prodotto grezzo (23,0 g) è stato sospeso in metanolo (500 mL), quindi è stato aggiunto a temperatura ambiente palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (8 g) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 6 ore. Il catalizzatore è stato filtrato con celite, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (3,94 g, 31 %).

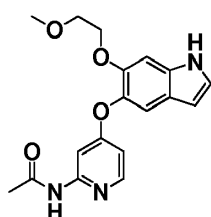
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,48 (3H, s), 3,69-3,78 (2H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,41 (1H, ddd, J = 3,1, 2,1, 0,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 3,2, 2,5 Hz), 7,15 (1H, s), 7,94 (1H, brs).

[219] [Esempio di produzione 20-5]

N-(4-((6-(2-metossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

il)acetammide

[Chemical Formula 111]



“chemical formula 111” = Formula chimica 111

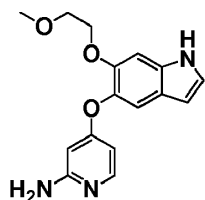
6-(2-Metossietossi)-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 20-4 (3,94 g, 19,0 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (3,25 g, 19,0 mmol) è stato dissolto in dimetilsolfossido (25 mL), quindi 97% di potassio terz-butossido (2,20 g, 19,0 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 150°C per 13 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti al liquido di reazione a temperatura ambiente per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 0:1 - acetato di

etile:metanolo = 49:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (3,45 g, 53%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,54-3,58 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 6,46-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 5,8,1,9 Hz), 7,05 (1H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,75 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,10 (1H, brs), 8,19 (1H, brs).

[220] [Esempio di produzione 20-6]

4-((6-(2-metossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina [Chemical Formula 112]



“chemical formula 112” = Formula chimica 112

N-(4-((6-(2-metossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 20-5 (3,45 g, 10,1 mmol) è stato dissolto in metanolo (50 mL), una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (50 mL) è stata aggiunta a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70°C per 3 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:7 - 0:1 -

acetato di etile:metanolo = 49:1 - 24:1). La frazione risultante e la frazione di miscela sono concentrate sotto vuoto separatamente l'una dall'altra, la frazione di miscela è stata nuovamente purificata con cromatografia a colonna su gel di silice (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 9:1) e quindi il risultato è stato combinato con la frazione risultante sopra descritta per ottenere il composto del titolo (2,60 g, 86%).

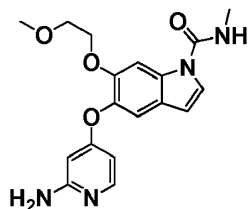
¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,31 (3H, s), 3,58-3,63 (2H, m), 4,08-4,11 (2H, m), 4,28 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 6,1, 2,2 Hz), 6,44-6,52 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,22 (1H, brs).

[221] [Esempio di produzione 20-7]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-

1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 113]



“chemical formula 113” = Formula chimica 113

4-((6-(2-metossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

descritto nell'Esempio di produzione 20-6 (2,60 g, 8,67 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (50 mL), quindi 50%-72% di idruro di sodio oleoso (499 mg) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. È stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (1,97 g, 13,0 mmol) e la

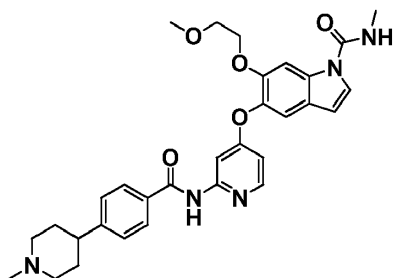
miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile due volte, è stato aggiunto allo strato acquoso cloruro di sodio e il risultato è stato estratto con acetato di etile per tre volte. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 49:1 - 24:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, è stato aggiunto acetato di etile e il precipitato è stato quindi raccolto mediante filtrazione e lavato per ottenere il composto del titolo (2,23 g, 72%).

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,06 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,29 (3H, s), 3,59-3,63 (2H, m), 4,14-4,17 (2H, m), 4,30 (2H, brs), 5,52-5,59 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 5,8,1,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,99 (1H, s).

[222] [Esempio 21]

6-(2-metossietossi)-N-metil-5-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)benzammido)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossamide

[Chemical Formula 114]



“chemical formula 114” = Formula chimica 114

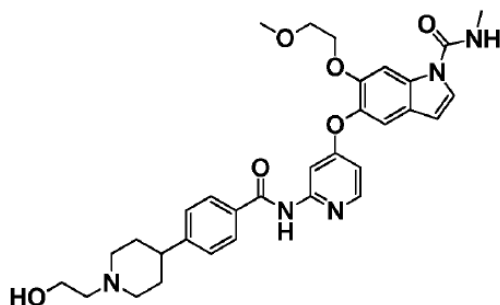
Una soluzione acquosa di formaldeide 35% (186 μ L, 2,36 mmol) e triacetossiboroidruo di sodio (200 mg, 0,946 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 20 (257 mg, 0,473 mmol) e tetraidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 minuti. Alla miscela di reazione è stato aggiunto acido acetico (54 μ L, 0,946 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 23:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75-1,88 (4H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,49-2,59 (1H, m), 2,99 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,56-3,60 (2H, m), 4,15-4,21 (2H, m), 5,52-5,58 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,8,2,4 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,48 (1H, brs).

[223] [Esempio 22]

5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide;

[Chemical Formula 115]



“chemical formula 115” = Formula chimica 115

Triacetossiboroidruo di sodio (286 μL, 1,35 mmol) e 2-idrossiacetaldeide (86,1 mg, 1,43 mmol) disponibile in commercio sono stati aggiunti a una miscela di 6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 20 (250 mg, 0,46 mmol) e tetraidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore e 45 minuti. Una soluzione

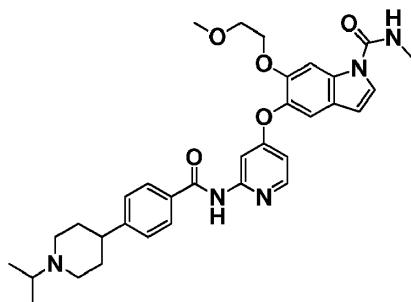
satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 97:3 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con un' miscela liquida di dietiletere ed n-esano per ottenere il composto del titolo (236 mg, 87%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,70-1,92 (4H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 2,53-2,64 (3H, m), 3,01-3,08 (5H, m), 3,26 (3H, s), 3,56-3,60 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,15-4,20 (2H, m), 5,50-5,59 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,7,2,4 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,50 (1H, brs).

[224] [Esempio 23]

5-((2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossamide

[Chemical Formula 116]



“chemical formula 116” = Formula chimica 116

Acetone (54 μ L, 0,736 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (62,4 mg, 0,294 mmol) e acido acetico (17 μ L, 0,294 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio 20 (20 mg, 0,037 mmol) in tetraidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato alla stessa temperatura per una notte. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa e acetato di etile sono stati aggiunti al liquido di reazione a temperatura ambiente per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato risultante è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (6,6 mg, 31%).

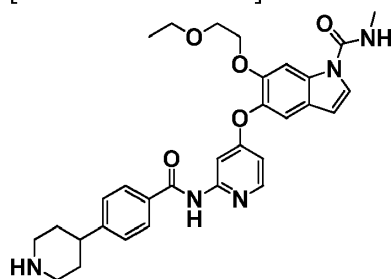
¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,54-1,68 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,44-2,57 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,82-2,91 (5H, m), 3,12 (3H, s), 3,45-3,52 (2H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 5,7,2,4

Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, s), 8,14-8,21 (2H, m), 10,64 (1H, s).

[225] [Esempio 24]

6-(2-etossietossi)-N-metil-5-(2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indol-1-carbossamide

[Chemical Formula 117]



“chemical formula 117” = Formula chimica 117

Acido trifluoroacetico (1,79 mL, 23,2 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di *tert*-butil 4-(4-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoyl)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato descritto nell’Esempio di produzione 24-9 (382 mg, 0,581 mmol) in diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato alla stessa temperatura per 1 ora. Il liquido di reazione è stato concentrato sotto vuoto e l’acido trifluoroacetico rimosso. Il residuo è stato diluito con diclorometano e quindi è stata aggiunta trietilammina per neutralizzare l’acido trifluoroacetico. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto e quindi il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di

etile:metanolo = 49:1 - 17:3) per ottenere il composto del titolo (276 mg, 85%).

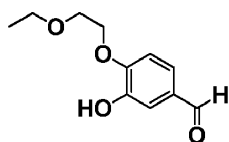
¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44-1,57 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 2,47-2,69 (3H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,47-3,58 (2H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 6,57-6,73 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, s), 8,13-8,24 (2H, m), 10,64(1H, s).

[226] Il materiale di partenza *terz-butyl 4-(4-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato* è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[227] [Esempio di produzione 24-1]

4-(2-etossietossi)-3-idrossibenzaldeide

[Chemical Formula 118]



“chemical formula 118” = Formula chimica 118

2-bromoetilmetiletero (33,8 g, 221 mmol) disponibile in commercio è stato aggiunto a una soluzione disponibile in commercio di 3,4-diidrossibenzaldeide (30,5 g, 221 mmol) e carbonato di sodio (35,1 g, 331 mmol) in N,N-dimetilformammide (310 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a temperatura ambiente per 5 giorni. Il liquido di reazione è stato

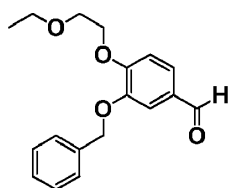
raffreddato a 0 °C e diluito con 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato in serie con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. La materia insolubile è stata separata per filtrazione con diclorometano e il materiale grezzo è stato rimosso. Il filtrato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 17:3 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (13,2 g, 28%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,63 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,80-3,85 (2H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 6,65 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,85 (1H, s).

[228] [Esempio di produzione 24-2]

3-benzilossi-4-(2-etossietossi) benzaldeide

[Chemical Formula 119]



"chemical formula 119" = Formula chimica 119

Carbonato di potassio (11,3 g, 81,5 mmol) e cloruro di benzile (9,5 mL, 82,6 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 4-(2-etossietossi)-3-idrossibenzaldeide descritta nell'Esempio di produzione

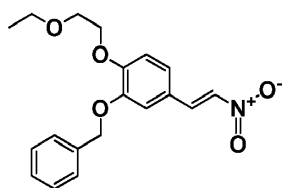
24-1 (13,2 g, 62,7 mmol) in etanolo (130 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a una condizione termica di 90°C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a 0 °C e quindi diluito con 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (13,5 g, 72%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,63 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,82-3,90 (2H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 5,18 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,43-7,50 (4H, m), 9,82 (1H, s).

[229] [Esempio di produzione 24-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-(2-etossietossi)-4-(2-nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 120]



“chemical formula 120” = Formula chimica 120

Acetato di ammonio (4,16 g, 53,9 mmol) e nitrometano (6,1 mL, 113 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 3-(benzilossi)-4-(2-

etossietossi)benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 24-2 (13,5 g, 45,0 mmol) in acido acetico (36 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata riscaldata e miscelata a riflusso a 130 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

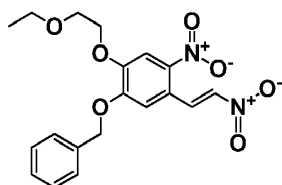
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,62 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,82-3,88 (2H, m), 4,21-4,26 (2H, m), 5,16 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,3,2,1 Hz), 7,29-7,50 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 13,6 Hz).

[230] [Esempio di produzione 24-4]

(E)-1-(benzilossi)-2-(2-etossietossi)-4-nitro-5-(2-

nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 121]



“chemical formula 121” = Formula chimica 121

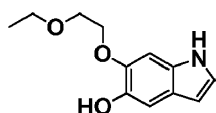
Acido nitrico (11 mL, 69%, 171 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di (E)-2-(benzilossi)-1-(2-etossietossi)-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 24-3 (15,4 g, 44,9 mmol) e acido acetico (100 mL) a 25 °C e la miscela è stata miscelata per 6 ore. Il liquido di reazione è stato versato su ghiaccio. La sospensione è stata

sottoposta a filtrazione per aspirazione e il prodotto lavato con acqua per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,62 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,84-3,90 (2H, m), 4,29-4,34 (2H, m), 5,27 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 13,6 Hz), 7,35-7,50 (5H, m), 7,84 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[231] [Esempio di produzione 24-5] 6-(2-etossietossi)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 122]



“chemical formula 122” = Formula chimica 122

Palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua 50%) (6 g) è stato aggiunto a una soluzione di (E)-1-(benzilossi)-2-(2-etossietossi)-4-nitro-5-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 24-4 (17,5 g, 44,9 mmol) in metanolo (180 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato sotto atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente. Dopo 6 ore, il catalizzatore è stato filtrato con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e quindi il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (3,28 g, 33%).

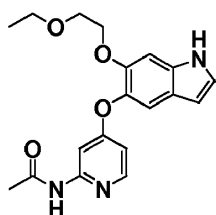
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,63 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,73-3,80 (2H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 6,41 (1H, td, J = 2,1, 1,1 Hz), 6,46 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 3,1, 2,4 Hz), 7,15 (1H, s), 7,93 (1H, brs).

[232] [Esempio di produzione 24-6]

N-(4-((6-(2-etossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

il)acetammide

[Chemical Formula 123]



“chemical formula 123” = Formula chimica 123

Dimetilsolfossido (20 mL) è stato aggiunto a una miscela di 6-(2-etossietossi)-1H-indol-5-ol descritta nell'esempio di produzione 24-5 (3,28 g, 14,8 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il) acetammide descritta nell'esempio di produzione 1-5 (2,78 g, 16,3 mmol) e terz-butossido di potassio (1,83 g, 16,3 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a 150 °C per una notte. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente e poi diluito con acqua e acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura ed essiccato su solfato di sodio anidro e l'agente essiccante separato per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1) per ottenere il composto del titolo (2,5 g, 48%).

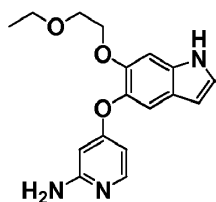
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,14 (3H, s), 3,41 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,56-3,66 (2H, m), 4,05-4,13 (2H, m),

6,44-6,50 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 5,9, 2,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 3,3,2,6 Hz), 7,36 (1H, s), 7,75 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,11 (1H, brs), 8,19 (1H, brs).

[233] [Esempio di produzione 24-7]

4-((6-(2-etossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 124]



“chemical formula 124” = Formula chimica 124

Una soluzione 2M di idrossido di sodio (20 mL) è stata aggiunta a N-(4-((6-(2-etossietossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il) acetammide descritto nell'Esempio di produzione 24-6 (2,5 g, 7,04 mmol) in metanolo (20 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 75 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente e quindi diluito con acqua e acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:9 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 49:1 - 24:1) per ottenere il composto del titolo (1,92 g, 87%).

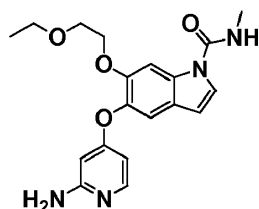
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,60-3,72 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 4,29 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 6,2,2,2 Hz), 6,44-6,54 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 3,1, 2,4 Hz), 7,34 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,25 (1H, brs).

[234] [Esempio di produzione 24-8]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-ietossietossi)-N-metil-

1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 125]



“chemical formula 125” = Formula chimica 125

Ildruo di sodio oleoso al 50 - 72% (265 mg) è stato aggiunto a una soluzione di 4-((6- (2-ietossietossi) -1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina descritta nell’Esempio di produzione 24-7 (1,92 g, 6,13 mmol) in N,N-dimetilformammide (20 mL) sotto atmosfera di azoto a 0 ° C. Il liquido di reazione è stato agitato per 10 minuti alla stessa temperatura. È stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell’Esempio di produzione 1-7 (1,20 g, 7,97 mmol) al liquido di reazione e la miscela riscaldata a temperatura ambiente e miscelata per 1 ora. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti al liquido di reazione. Lo strato organico è stato lavato in serie con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L’agente essiccante è stato

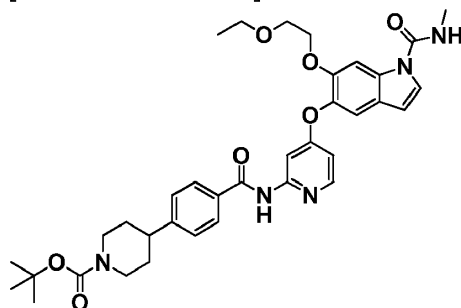
separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (la soluzione: n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (1,97 g, 87%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,84 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,54-3,59 (2H, m), 4,02-4,10 (2H, m), 5,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,77 (2H, s), 6,09 (1H, dd, J = 5,9, 2,2 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,35 (1H, s), 7,71-7,77 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,09-8,17 (1H, m).

[235] [Esempio di produzione 24-9]

terz-butil 4-(4-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 126]



“chemical formula 126” = Formula chimica 126

In una soluzione di benzotriazolo (603 mg, 5,06 mmol) in diclorometano (20 mL) sotto atmosfera di azoto e a temperatura ambiente è stato aggiunto cloruro di tionile (370 µL, 5,06 mmol). La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 5 minuti, quindi Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (1,03 g, 3,38 mmol) è stato aggiunto e

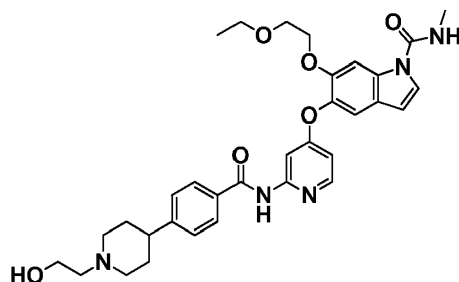
la miscela è stata miscelata per 1 ora. Il liquido di reazione è stato filtrato attraverso solfato di sodio anidro sul filtro di vetro e il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano. Trietilammina (1,87 μ L, 13,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (16,5 mg, 0,135 mmol) e una soluzione di 5-((2-aminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 24-8 (500 mg, 1,35 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stata aggiunta al filtrato risultante sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata per 4 ore a temperatura ambiente. Al liquido di reazione è stata aggiunta una quantità eccessiva di metilammina e quindi il risultato è stato diluito con acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura ed essiccato su solfato di sodio anidro e l'agente essiccante separato per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (383 mg, 43%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 1,43-1,60 (2H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 2,75 (3H, brs), 2,85 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,47-3,58 (2H, m), 3,98-4,16 (4H, m), 6,56-6,71 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, s), 8,12-8,24 (2H,m), 10,66 (1H, s).

[236] [Esempio 25]

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 127]



“chemical formula 127” = Formula chimica 127

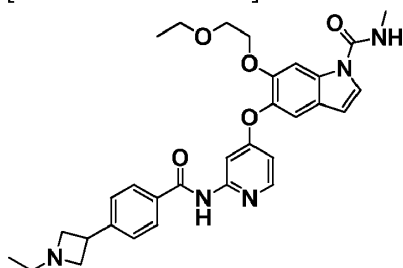
2-Idrossiacetaldeide disponibile in commercio (48,5 mg, 0,807 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (91 mg, 0,43 mmol) e acido acetico (25 μ L, 0,43 mmol) sono stati aggiunti a una sospensione di 6-(2-etossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio 24 (30 mg, 0,054 mmol) in tetraidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato a temperatura ambiente per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al liquido di reazione a temperatura ambiente e la miscela diluita con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro e il filtrato concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (20,1 mg, 62%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,99 (4H, m), 2,20 (2H, td, J = 11,7, 2,6 Hz), 2,53-2,66 (3H, m), 2,98-3,11 (5H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,59-3,69 (4H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 5,02 (1H, s), 5,69-5,80 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,62 (1H, s).

[237] [Esempio 26]

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-etilazetidino-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide.

[Chemical Formula 128]



“chemical formula 128” = Formula chimica 128

Triacetossiboroidruo di sodio (172 mg, 0,812 mmol) e acetaldeide (51,2 mg, 1,16 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 5-((2-(4-(azetidino-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 26-6 (215 mg, 0,406 mmol) e tetraidrofurano (4,0 mL) a temperatura ambiente, e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e

acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (180 mg, 79%).

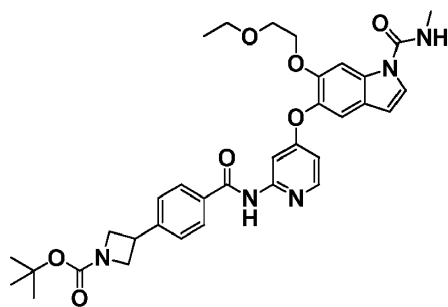
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,51 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,09-3,16 (2H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,60-3,65 (2H, m), 3,71-3,80 (3H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 5,47-5,57 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,36-7,40 (2H, m), 7,77-7,83 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,47 (1H, brs).

[238] Il materiale di partenza 5-((2-(4-(azetidino-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[239] [Esempio di produzione 26-1]

terz-butil 3-(4-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indolo-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)azetidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 129]



“chemical formula 129” = Formula chimica 129

Benzotriazolo (335 mg, 2,81 mmol) è stato dissolto in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (200 μ L, 2,74 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)azetidina-3-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 26-5 (650 mg, 2,34 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 25 minuti. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, quindi il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 24-8 (300 mg, 0,810 mmol), trietilammina (1,3 mL, 9,38 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (9,9 mg, 0,081 mmol) in tetraidrofurano (16 mL) a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto

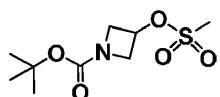
in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 75 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 9:1). La frazione di miscela è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 1:3 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (279 mg, 76%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,40 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,60-3,65 (2H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 4,35 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,44-5,54 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9, 1,8 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, brs).

[240] [Esempio di produzione 26-2]

terz-Butil 3-((metilsolfonil)ossi)azetidina -1-carbossilato

[Chemical Formula 130]



“chemical formula 130” = Formula chimica 130

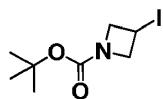
Cloruro metanesolfonilico (2,57 mL, 33,3 mmol) e trietilammina (11,6 mL, 83,1 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione disponibile in commercio di N-BOC-3-idrossi azetidina (4,8 g, 27,7 mmol) in tetraidrofurano (100 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato a temperatura ambiente per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al liquido di reazione a temperatura ambiente e la miscela diluita con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1) per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 3,07 (3H, s), 4,03-4,18 (2H, m), 4,22-4,36 (2H, m), 5,12-5,27 (1H, m).

[241] [Esempio di produzione 26-3]

Terz-butil 3-iodoazetidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 131]



“chemical formula 131” = Formula chimica 131

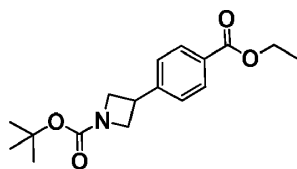
Ioduro di potassio (51,0 g, 307 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di terz-butil 3-((metilsolfonil)ossi)azetidina-1-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 26-2 (7,72 g, 30,7 mmol) in dimetilsolfossido (80 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura

ambiente e la miscela è stata miscelata a 140 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato diluito con dietilere e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con dietilere. Lo strato organico combinato è stato lavato in serie con una soluzione acquosa di metabisolfito di sodio e una soluzione salina satura e quindi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato risultante è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - -1:1) per ottenere il composto del titolo (5,91 g, 68%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 4,25-4,33 (2H, m), 4,42-4,51 (1H, m), 4,61-4,69 (2H, m).

[242] [Esempio di produzione 26-4]

terz-butil 3-(4-(etossicarbonil)fenil)-azetidina-1-carbossilato [Chemical Formula 132]



“chemical formula 132” = Formula chimica 132

In una soluzione di 1,2-dibromoetano (2,12 g, 3,32 mmol) in diclorometano (10 mL) sotto atmosfera di azoto e a temperatura ambiente è stato aggiunto cloruro di tionile (0,286 µL, 32,4 mmol). La miscela liquida è stata miscelata a 65 °C per 10 minuti. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente, quindi è stato aggiunto trimetilclorosilano (0,400 mL, 3,13 mmol) e la miscela è

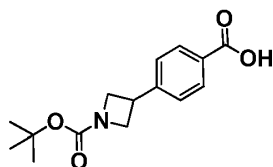
stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti. Una soluzione di *tert*-butil 3-iodoazetidina-1-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 26-3 (5,91 g, 20,9 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato aggiunto al liquido di reazione per 5 minuti e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 40 minuti (una soluzione A). Una soluzione di tris(dibenzalacetone) di palladio (0) (382 mg, 0,418 mmol) e tris-furan-2-il-fosfina (402 mg, 1,73 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente per 15 minuti e quindi la soluzione precedentemente preparata è stata aggiunta a temperatura ambiente. Successivamente, una soluzione di etile 4-iodobenzoato (6,92 g, 25,1 mmol) in tetraidrofurano (18,5 mL) è stata aggiunta sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato a 65 °C per una notte. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente, quindi filtrato con celite, e il risultato è stato lavato con acetato di etile. Il filtrato è stato lavato in serie con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio acquosa e una soluzione salina satura e quindi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 4:1) per ottenere il composto del titolo (4,35 g, 68%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,40 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,47 (9H, s), 3,71-3,84 (1H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 4,32-4,44 (4H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,98-8,07 (2H, m).

[243] [Esempio di produzione 26-5]

Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)azetidina-3-il)benzoico

[Chemical Formula 133]



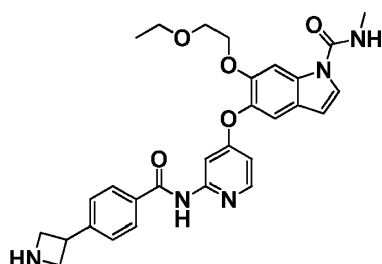
“chemical formula 133” = Formula chimica 133

Una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (28,5 mL, 57,0 mmol) è stata aggiunta a una soluzione di terz-butil 3-(4-(etossicarbonil)fenil)azetidina-1-carbossilato descritta nell’Esempio di produzione 26-4 (4,35 g, 14,2 mmol) in tetraidrofurano (32 mL) e metanolo (7 mL) a 25 °C. Il liquido di reazione è stato agitato a 60°C per 1 ora. 2 M di acido cloridrico (28,5 mL) sono stati aggiunti al liquido di reazione e la miscela è stata diluita con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (3,4 g, 86%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 3,71-3,88 (1H, m), 3,96-4,04 (2H, m), 4,37 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[244] [Esempio di produzione 26-6]

**5-((2-(4-(azetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-
etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide**
[Chemical Formula 134]



“chemical formula 134” = Formula chimica 134

terz-butil

3-(4-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)azetidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 26-1 (279 mg, 0,443 mmol) è stato dissolto in diclorometano (8,0 mL) e acido trifluoroacetico (1,6 mL) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 40 minuti e poi concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilamina e il risultato è stato purificato con una cromatografia a colonna su gel di silice NG (acetato di etile:metanolo = 97:3 - 4:1) per ottenere il composto del titolo (215 mg, 92%)

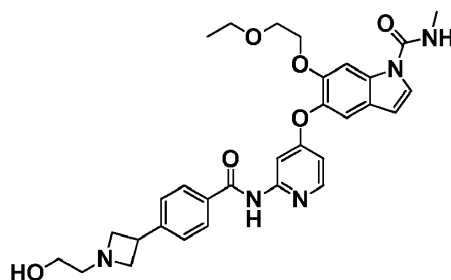
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,61-3,65 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,93-4,09 (3H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 5,51-5,63 (1H,

m), 6,53 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,52 (1H, brs).

[245] [Esempio 27]

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)azetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 135]



“chemical formula 135” = Formula chimica 135

2-idrossiacetaldeide disponibile in commercio (45,9 mg, 0,765 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (86 mg, 0,408 mmol) e acido acetico (23 μ L, 0,408 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 5-((2-(4-(azetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 26-6 (27 mg, 0,051 mmol) in tetraidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata alla stessa temperatura per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al liquido di reazione a temperatura ambiente e la miscela diluita con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione

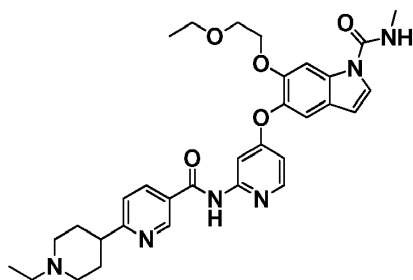
salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (20,0 mg, 68%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,68-2,76 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,55-3,67 (4H, m), 3,71-3,94 (3H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 5,53-5,65 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H, brs).

[246] [Esempio 28]

6-(2-etossietossi)-5-((2-(6-(1-etilpiperidin-4-il)nicotinammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 136]



“chemical formula 136” = Formula chimica 136

Acetaldeide (38 μL, 0,671 mmol), acido acetico (20 μL, 0,358 mmol) e triacetossiboroidruo di sodio (76 mg, 0,358 mmol) sono stati

aggiunti a una soluzione di 6-(2-etossietossi)-N-metil-5-((2-(6-(piperidin-4-il)nicotinammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio 28-5 (25 mg, 0,045 mmol) in tetraidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 1 ora. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al liquido di reazione a temperatura ambiente e la miscela diluita con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (13,6 mg, 52%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,93 (2H, m), 1,94-2,15 (4H, m), 2,46 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,74-2,86 (1H, m), 3,00-3,17 (5H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,63 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,18 (2H, t, J = 4,8 Hz), 5,45-5,57 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,1,5 Hz), 7,20-7,39 (3H, m), 7,84-7,92 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,05-8,15 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,93-9,07 (1H, m).

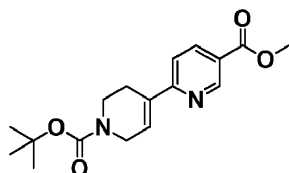
[247] Il materiale di partenza 6-(2-etossietossi)-N-metil-5-((2-(6-(piperidin-4-yl)nicotinammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[248] [Esempio di produzione 28-1]

1'-terz-butil 5-metil 5',6'-diidro-[2,4'-bipiridina]-1',5(2'H)-

dicarbossilato

[Chemical Formula 137]



"chemical formula 137" = Formula chimica 137

N-N-dimetilformammide (100 mL) è stato aggiunto a 1-N-BOC-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]diossaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina disponibile in commercio (4,68 g, 15,1 mmol), metil 6-cloronicotinato disponibile in commercio (2,81 g, 16,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropalladio(II) (1,17 g, 1,60 mmol) e carbonato di potassio (7,02 g, 50,8 mmol). Il liquido di reazione è stato agitato sotto atmosfera di azoto a 100 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente e quindi diluito con acqua e acetato di etile. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato in serie con una soluzione acquosa di ammoniaca diluita e una soluzione salina satura e quindi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (1,07 g, 22%).

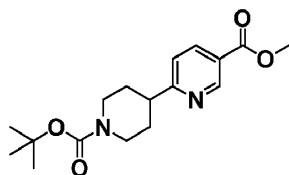
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 2,59-2,73 (2H, m), 3,66 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,95 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 2,9 Hz), 6,79

(1H, dt, J = 3,4, 1,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 9,15 (1 H, dd, J = 2,2,0,7 Hz).

[249] [Esempio di produzione 28-2]

Metil 6-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il) nicotinato

[Chemical Formula 138]



“chemical formula 138” = Formula chimica 138

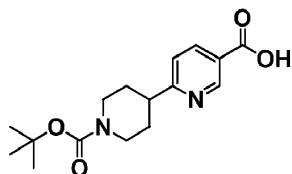
Palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (213 mg) è stato aggiunto a una soluzione di 1'-terz-butil 5-metil 5',6'-diidro-[2,4'-bipiridina]-1',5(2'H)-dicarbossilato descritto nell'Esempio di produzione 28-1 (1,06 g, 3,33 mmol) in etanolo (71 mL) e tetraidrofurano (12 mL) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata filtrata, quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e quindi il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1) per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,73 (2H, qd, J = 12,6, 4,4 Hz), 1,88-1,97 (2H, m), 2,76-2,98 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,27 (2H, brs), 7,22-7,26 (1H, m), 8,23 (1H, dd, J = 8,4,2,2 Hz), 9,09-9,18 (1H, m).

[250] [Esempio di produzione 28-3]

Acido 6-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)nicotinico

[Chemical Formula 139]



“chemical formula 139” = Formula chimica 139

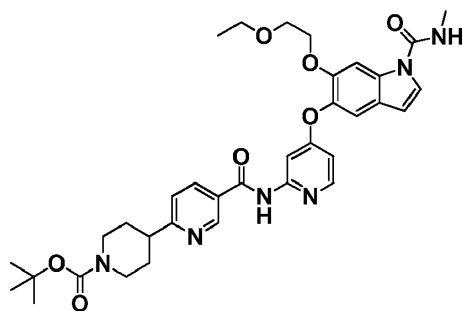
Una soluzione di 2M di idrossido di sodio (20 mL) è stata aggiunta a una soluzione di metil 6-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)nicotinato descritta nell'Esempio di produzione 28-2 (1,07 g, 3,32 mmol) in etanolo (5 mL) e la miscela è stata miscelata per 1 ora. 2 M di acido cloridrico è stato aggiunto al liquido di reazione a 0 °C. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (534 mg, 52%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 1,58 (2H, qd, J = 12,6, 4,4 Hz), 1,77-1,89 (2H, m), 2,67-3,04 (3H, m), 3,95-4,17 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 8,97 (1H, dd, J = 2,2,0,7 Hz).

[251] [Esempio di produzione 28-4]

terz-butil 4-(5-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 140]



“chemical formula 140” = Formula chimica 140

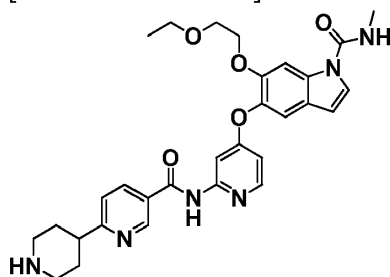
Cloruro di ossalile (74 μL , 0,864 mmol) e una goccia di N,N-dimetilformammide sono stati aggiunti a una soluzione di acido 6-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)nicotinico descritta nell'Esempio di produzione 28-3 (80 mg, 0,216 mmol) e diclorometano (2 mL) a 0 °C e la miscela è stata miscelata per 30 minuti. Il liquido di reazione è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano (2 mL), poi trietilammina (301 μL , 2,16 mmol) e 5-((2-aminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritti nell'Esempio di produzione 24-8 (80 mg, 0,216 mmol) e la miscela è stata miscelata per 5 ore. Una quantità eccessiva di metilammina è stata aggiunta al liquido di reazione e quindi la miscela è stata diluita con acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1) per ottenere il composto del titolo (80 mg, 56%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,68 (2H, qd, J = 12,6,4,4 Hz), 1,83-1,93 (2H, m), 2,69-2,92 (3H, m), 2,96 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,56-3,63 (2H, m), 4,11-4,15 (2H, m), 4,21 (2H, brs), 6,10-6,20 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,02 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 8,96-9,02 (1H, m), 9,20 (1H, brs).

[252] [Esempio di produzione 28-5]

6-(2-etossietossi)-N-metil-5-((2-(6-(piperidin-4-il)nicotinammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 141]



“chemical formula 141” = Formula chimica 141

Acido trifluoroacetico (374 mL, 4,86 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di *terz*-butil 4-(5-((4-((6-(2-etossietossi)-1-(metilcarbamoyl)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoyl)piridin-2-il)piperidina-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 28-4 (80 mg, 0,121 mmol) in diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 1,5 ore. Il liquido di reazione è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e

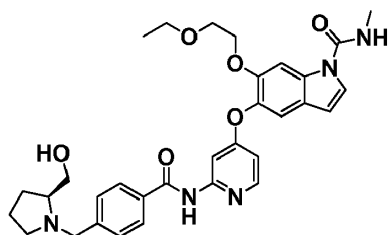
quindi è stata aggiunta trietilammina per neutralizzare l'acido trifluoroacetico. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto e quindi il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 49:1 - 17:3) per ottenere il composto del titolo (51,3 mg, 76%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72 (2H, qd, J = 12,4, 4,0 Hz), 1,87-1,97 (2H, m), 2,76 (2H, td, J = 12,3, 2,6 Hz), 2,84-2,95 (1H, m), 2,99 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,16-3,28 (2H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,59-3,68 (2H, m), 4,14-4,20 (2H, m), 6,04-6,17 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 5,7,2,4 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,98-8,05 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J = 8,2,2,4 Hz), 9,02 (1H, dd, J = 2,6, 0,7 Hz).

[253] [Esempio 29]

(S)-6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-((2-idrossimetil)pirrolidin-1-il)metil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 142]



“chemical formula 142” = Formula chimica 142

È stato aggiunto L-prolinolo (31,3 mg, 0,309 mmol) disponibile in commercio a una miscela di 5-((2-(4-(clorometil)-N-(4-(clorometil)benzoil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-

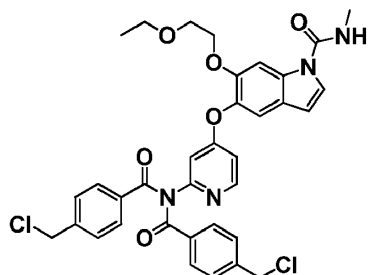
metil-1H-indol-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 29-1 (19,6 mg, 0,029 mmol) e N,N-dimetilformammide (500 µL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto per 17,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile), e il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (13,3 mg, 78%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,99 (5H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,92-2,99 (1H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,37-3,48 (4H, m), 3,61-3,69 (3H, m), 4,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,16-4,20 (2H, m), 5,48-5,56 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9, 2,6 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79-7,84 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,50 (1H, brs).

[254] Il materiale di partenza 5-((2-(4-(clorometil)-N-(4-(clorometil)benzoil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[255] [Esempio di produzione 29-1]

5-((2-(4-(clorometil)-N-(4-(clorometil)benzoil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide
[Chemical Formula 143]



“chemical formula 143” = Formula chimica 143

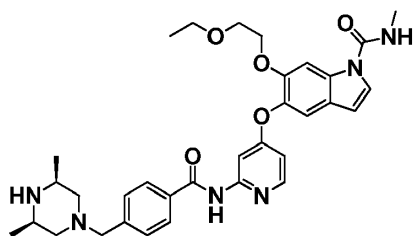
Trietilammina (300 μ L, 2,16 mmol) e 4-(clorometil)benzoil cloruro (221 mg, 1.17 mmol) disponibile in commercio sono stati aggiunti a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 24-8 (107 mg, 0,289 mmol) e tetraidrofurano (8,0 mL) sotto atmosfera di azoto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora e quindi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di sodio anidro e quindi filtrato con gel di silice NH. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,43 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,56-3,60 (2H, m), 4,08-4,12 (2H, m), 4,56 (4H, s), 5,41-5,49 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz),

6,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,25-7,28 (1H, m), 7,34-7,39 (4H, m), 7,69-7,75 (4H, m), 7,98 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 5,9 Hz).

[256] [Esempio 30]

5-((2-(4-(((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)benzamide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossamide
[Chemical Formula 144]



“chemical formula 144” = Formula chimica 144

È stata aggiunta cis-2,6-dimetilpiperazina (32,5 mg, 0,285 mmol) a una miscela di 5-((2-(4-(clorometil)-N-(4-(clorometil)benzoil)benzamide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossamide descritta nell'Esempio di produzione 29-1 (21,1 mg, 0,031 mmol) e N,N-dimetilformammide (500 µL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto per 13 ore e 20 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile),

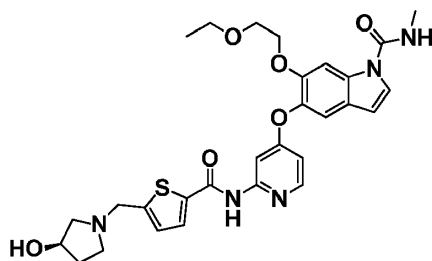
quindi il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (14,4 mg, 77%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,02 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63 (2H, t, J = 10,6 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,61-3,65 (2H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 5,45-5,52 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79-7,83 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,47 (1H, brs).

[257] [Esempio 31]

(R)-6-(2-Etossietossi)-5-((2-(5-((3-idrossipirrolidin-1-il)metil)tiofene-2-carbossammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide.

[Chemical Formula 145]



“chemical formula 145” = Formula chimica 145

Cloruro di tionile (2,8 mL, 38,4 mmol) e N,N-dimetilformammide (5,87 μL, 0,076 mmol) sono stati aggiunti all'acido 5-(idrossimetil)tiofene-2-carbossilico descritto nell'Esempio di produzione 31-1 (120 mg, 0,759 mmol), e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 90 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (148 mg).

Trietilammina (191 μ L, 1,38 mmol) e una soluzione di tetraidrofurano (1,0 mL) di una parte del prodotto grezzo A (74,0 mg, 0,379 mmol) sono state aggiunte a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 24-8 (51,1 mg, 0,138 mmol) e tetraidrofurano (1,4 mL) sotto atmosfera di azoto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 170 minuti e quindi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato con gel di silice NH e quindi il risultante è stato concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo B (86,7 mg).

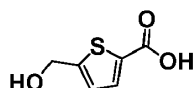
Una parte del prodotto grezzo B (17,3 mg) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (1,0 mL), è stata aggiunta (R)-3-idrossiprrolidina (24,4 mg, 0,28 mmol) disponibile in commercio sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 17 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile), quindi il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-esano per ottenere il composto del titolo (9,0 mg, 56%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 2,13-2,24(1H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,39 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,59-3,64 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,14-4,19 (2H, m), 4,31-4,37 (1H, m), 5,48-5,55 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,78-7,82 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,34 (1H, brs).

[258] [Esempio di produzione 31-1]

Acido 5-(Idrossimetil)tiofene-2-carbossilico

[Chemical Formula 146]



“chemical formula 146” = Formula chimica 146

Sodio boridrido (218 mg, 5,76 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di acido 5-formil-2-tiofenecarbossilico disponibile in commercio (599 mg, 3,84 mmol) in metanolo (19 mL), e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente per 4 ore e 30 minuti. Acetone è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. 2 M di acido cloridrico e acetato di etile sono stati aggiunti al residuo per la partizione e lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua, essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il precipitato è stato

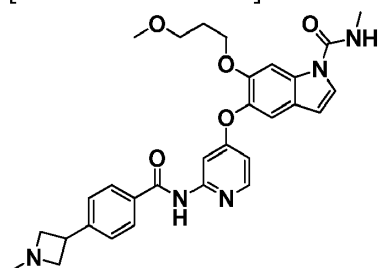
lavato con dietilere ed n-esano per ottenere il composto del titolo (529 mg, 87%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,61-4,74 (2H, m), 5,65-7,2 (1H, m), 6,97-7,7,03 (1H, m), 7,55-7,62 (1H, m), 12,92 (1H, brs).

[259] [Esempio 32]

6-(3-Metossipropossi)-N-metil-5-((2-(4-(1-metilazetidini-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 147]



“chemical formula 147” = Formula chimica 147

Formaldeide (12 µL, 0,425 mmol), acido acetico (13 µL, 0,227 mmol) e triacetossiboridride di sodio (48.0 mg, 0,227 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 5-((2-(4-(azetidini-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(3-metossipropossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 32-10 (15 mg, 0,028 mmol) in tetraidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato a temperatura ambiente per 1 ora. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa e acetato di etile sono stati aggiunti al liquido di reazione a temperatura ambiente. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione

e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (8,8 mg, 57%).

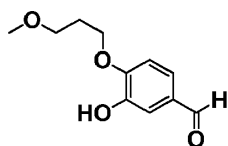
¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,25 (3H, s), 2,85 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,02-3,13 (7H, m), 3,54-3,65 (3H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 5,9, 2,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, s), 8,14-8,19 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 10,70 (1H, s).

[260] Il materiale di partenza 5-((2-(4-(azetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(3-metossipropossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[261] [Esempio di produzione 32-1]

3-Ildrossi-4-(3-metossipropossi)benzaldeide

[Chemical Formula 148]



“chemical formula 148” = Formula chimica 148

1-bromo-3-metossipropano (24,0 g, 157 mmol) disponibile in commercio è stato aggiunto a una soluzione disponibile in commercio di 3,4-diidrossibenzaldeide (21,7 g, 157 mmol) e carbonato di sodio (25,0 g, 236 mmol) in N,N-dimetilformammide (50 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato a temperatura ambiente per 3 giorni e 4 ore. 2 M di acido cloridrico,

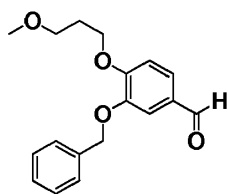
acetato di etile e acqua sono stati aggiunti al liquido di reazione a 0 °C. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato lavato in serie con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. La materia insolubile è stata separata per filtrazione con diclorometano e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 17:3 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (17,2 g, 52%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,07-2,18 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,21 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,35-7,48 (2H, m), 9,85 (1H, s).

[262] [Esempio di produzione 32-2]

3-(benzilossi)-4-(3-metossipropossi)benzaldeide

[Chemical Formula 149]



“chemical formula 149” = Formula chimica 149

Carbonato di potassio (14,7 g, 106 mmol) e cloruro di benzile (12,2 mL, 106 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 3-idrossi-4-(3-metossipropossi) benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 32-1 (17,2 g, 81,7 mmol) in etanolo (200 mL) sotto atmosfera di azoto a

temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a una condizione termica di 90 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a 0 °C e la miscela è stata diluita con 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 3:7) per ottenere il composto del titolo (19,8 g, 81 %).

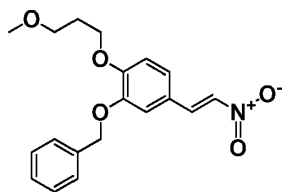
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,10-2,20 (2H, m), 3,35 (3H, d, J = 0,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,18 (2H, s), 6,95-7,09 (1H, m), 7,28-7,50 (7H, m), 9,76-9,87 (1H, m).

[263] [Esempio di produzione 32-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-(3-metossipropossi)-4-(2-

nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 150]



“chemical formula 150” = Formula chimica 150

Acetato di ammonio (6,10 g, 79,1 mmol) e nitrometano (8,93 mL, 165 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 3-idrossi-(benzilossi)-4-(3-metossipropossi)benzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 32-2 (19,8 g, 65,9 mmol) in acido acetico (52,8 mL) sotto

atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a una condizione termica di 130°C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente, quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etanolo per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

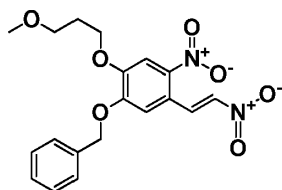
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,07-2,17 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,16 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,4,1,8 Hz), 7,29-7,47 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[264] [Esempio di produzione 32-4]

(E)-1-(benzilossi)-2-(3-metossipropossi)-4-nitro-5-(2-

nitrovinil)benzene

[Chemical Formula 151]



“chemical formula 151” = Formula chimica 151

Acido nitrico al 69% (16 mL, 249 mmol) è stato aggiunto a una miscela liquida di (E)-2-(benzilossi)-1-(3-metossipropossi)-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 32-3 (22,6 g, 65,9 mmol) in acido acetico (150 mL) a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a temperatura ambiente per 6 ore. Il liquido di reazione è stato trasferito in un bagno di ghiaccio, quindi il

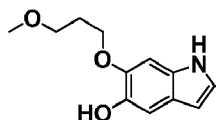
precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acqua per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,10-2,13 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,59 (2H,t, J = 5,9 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,27 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 13,6 Hz), 7,34-7,46 (5H, m), 7,78 (1H, s), 8,52-8,62 (1H, m).

[265] [Esempio di produzione 32-5]

6- (3-metossipropossi) -1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 152]



“chemical formula 152” = Formula chimica 152

Palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua 50%) (8 g) è stato aggiunto a una soluzione di (E)-1-(benzilossi)-2-(3-metopropossi)-4-nitro-5-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 32-4 (19,6 g, 50,5 mmol) in metanolo (300 mL) a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente per 6 ore. Il liquido di reazione è stato filtrato con celite e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1 - 1:1) per ottenere il composto del titolo (3,81 g, 34%).

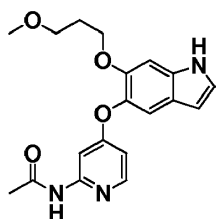
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,05-2,13 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,61 (2H,t, J = 6,0 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,97-6,05 (1H, m), 6,36-6,46 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,82-8,06 (1H, m).

[266] [Esempio di produzione 32-6]

N-(4-((6-(3-metossipropossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-

il)acetammide

[Chemical Formula 153]



“chemical formula 153” = Formula chimica 153

Dimetilsolfossido (25 mL) è stato aggiunto a una miscela di 6-(3-metossipropossi) -1H-indol-5-ol descritta nell'esempio di produzione 32-5 (3,81 g, 17,2 mmol), N- (4-cloropiridin-2-il)acetammide descritta nell'esempio di produzione 1-5 (3,23 g, 18,9 mmol) e terz-butossido di potassio (2,12 g, 18,9 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a 150 °C per 14 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente e quindi sono stati aggiunti acetato di etile e acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 49:1) per ottenere il composto del titolo (2,83 g, 46%).

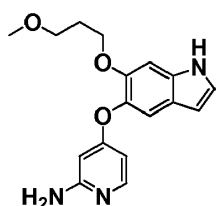
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,85-1,91 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,24 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,44-

6,49 (1H, m), 6,51-6,56 (1H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,97-8,06 (1H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 8,36-8,52 (1H, m).

[267] [Esempio di produzione 32-7]

4-((6-(3-metossipropossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 154]



“chemical formula 154” = Formula chimica 154

Una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (30 mL) è stata aggiunta a una soluzione di metil 4-((6-(3-metossipropossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)acetammide descritta nell’Esempio di produzione 32-6 (2,8 g, 7,88 mmol) in metanolo (30 mL) e sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata miscelata a refluxo a una condizione termica di 75 °C per 2 ore. Il liquido di reazione è stato lasciato raffreddare a temperatura ambiente e quindi sono stati aggiunti acetato di etile e acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:9 -

0:1 - acetato di etile:metanolo = 49:1) per ottenere il composto del titolo (2,24 g, 91 %).

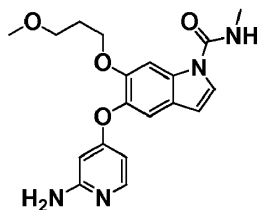
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,75-1,92 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,28 (2H,t, J = 6,0 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,30 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 6,46-6,53 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,3,2,6 Hz), 7,35 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,14-8,26 (1H, m).

[268] [Esempio di produzione 32-8]

5-((2-amminopiridin4-il)ossi)-6-(3-metossipropossi)-N-metil-

1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 155]



“chemical formula 155” = Formula chimica 155

Idruro di sodio oleoso al 50 - 72% (308 mg) è stato aggiunto a una soluzione di 4 - ((6- (3-metossipropossi) -1H-indol-5-il) ossilpiridin-2--ammina descritta nell'Esempio di produzione 32-7 (2,23 g, 7,12 mmol) in N, N-dimetilformammide (30 mL) sotto atmosfera di azoto a 0 ° C. Il liquido di reazione è stato agitato per 10 minuti, quindi è stato aggiunto il metilcarbammato fenilico descritto nell'esempio di produzione 1-7 (1,40 g, 9,25 mmol) e il risultato è stato ulteriormente agitato alla stessa temperatura per 30 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti al liquido di reazione. Lo strato organico è stato

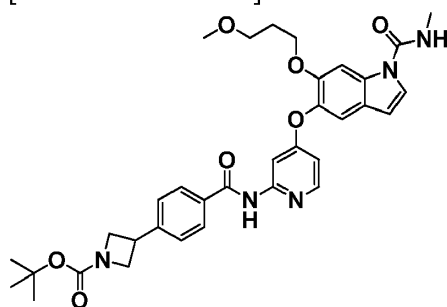
lavato in serie con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (2,44 g, 93%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,86 (2H, m), 2,81-2,87 (3H, m), 3,12 (3H, d, J = 1,8 Hz), 3,16-3,24 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,62-5,71 (1H, m), 5,78 (2H, s), 6,06-6,15 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 3,5,1,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,71-7,78 (2H, m), 7,98-8,04 (1H, m), 8,10-8,22 (1H, m).

[269] [Esempio di produzione 32-9]

terz-butil 3-(4-((4-((6-(3-metossiipropossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)azetidina-1-carbossilato

[Chemical Formula 156]



“chemical formula 156” = Formula chimica 156

In una soluzione di benzotriazolo (193 mg, 1,62 mmol) e di diclorometano (5 mL) in atmosfera di azoto è stato aggiunto cloruro di tionile (118 µL, 1,62 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura

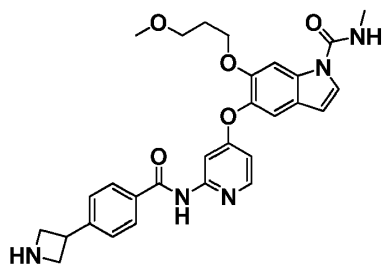
ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-terz-butossicarbonil)azetidina-3-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 26-5 (300 mg, 1,08 mmol) è stato aggiunto al liquido di reazione e la miscela è stata miscelata ulteriormente per 1 ora. Il liquido di reazione è stato filtrato attraverso solfato di sodio anidro sul filtro di vetro e il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano. Una soluzione di trietilammina (748 μ L, 5,40 mmol), 4-dimetilaminopiridina (6,60 mg, 0,054 mmol) e 5 - ((2-aminopiridin-4-il)ossi)-6- (3-metossipropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 32-8 (200 mg, 0,54 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stata aggiunta alla risultante soluzione di diclorometano sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata per 4 ore e 20 minuti. Il liquido di reazione è stato diluito con acetato di etile e acqua. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato separato mediante filtrazione e quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Tetraidrofurano e una quantità eccessiva di soluzione di tetraidrofurano di metilammina sono stati aggiunti al residuo e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente. La miscela liquida è stata concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 0:1) per ottenere il composto del titolo (146 mg, 43%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,43-1,51 (9H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,17 (3H, s), 3,20-3,27 (2H, m), 3,69-

3,82 (1H, m), 3,95 (2H, dd, J = 8,6, 6,0 Hz), 4,05-4,17 (2H, m), 4,33 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,13-6,25 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 3,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01-8,09 (2H, m), 8,79-9,00 (1H, m).

[270] [Esempio di produzione 32-10]

5-((2-(4-(azetidina-3-il)benzammide)piridin-4-il)ossy)-6-(3-metossipropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
[Chemical Formula 157]



“chemical formula 157” = Formula chimica 157

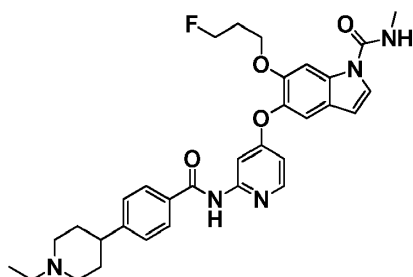
L'acido trifluoroacetico (713 μ L, 9,25 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di terz-butil 3- (4-((4-(6-(3-metossipropossi)-1-(metilcarbamoil)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-il)carbamoil)fenil)azetidina-1-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 32-9 (146 mg, 0,231 mmol) in dichlorometano (5 mL) a temperatura ambiente. Il liquido di reazione è stato agitato per 1,5 ore, quindi il risultato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e trietilammina per neutralizzare l'acido trifluoroacetico e quindi il risultato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice

NH (acetato di etile:metanolo = 49:1 - 17:3) per ottenere il composto del titolo (96,2 mg, 79%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,82-1,95 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,19 (3H, s), 3,24 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,79-4,00 (5H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,56-5,64 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,21-7,29 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,56-8,68 (1H, m).

[271] [Esempio 33]

5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(3-fluoropropossi)-N-metil -1H-indolo-1-carbossammide
[Chemical Formula 158]



“chemical formula 158” = Formula chimica 158

Benzotriazolo (37,8 mg, 0,317 mmol) è stato dissolto in diclorometano (2,0 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (24 µL, 0,322 mmol) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 5 minuti. Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (82 mg, 0,269 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 20 minuti. La miscela di reazione è

stata filtrata attraverso un filtro di vetro interamente ricoperto di solfato di sodio anidro e quindi il solfato di sodio anidro è stato lavato con diclorometano, il filtrato è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-aminopiridin-4-il)ossi)-6-(3-fluoropropossi)-N-metil-1H-indolo -1-carbossammide descritta nell'Esempio di produzione 33-6 (34,4 mg, 0,096 mmol), trietilammina (133 μ L, 0,960 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (1,17 mg, 0,0096 mmol) in tetraidrofurano (1,5 mL) a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 320 minuti. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il risultato è stato purificato con una cromatografia a colonna di silice gel NH, quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in tetraidrofurano, è stata aggiunta una quantità eccessiva di 9,8 M di soluzione di metanolo di metilammina a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 50 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 3:7 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (46,3 mg).

Il prodotto grezzo A (46,3 mg) è stato dissolto in diclorometano (1,25 mL) e acido trifluoroacetico (250 μ L) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 20 minuti e poi è

stata concentrata sotto vuoto, quindi il residuo è stato dissolto in diclorometano trietilamina e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 97:3 - 4:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo B (35,8 mg).

A una miscela di una parte del prodotto grezzo B (9,0 mg, 0,016 mmol) e di tetraidrofurano (500 μ L) a temperatura ambiente sono stati aggiunti triacetossiboridride di sodio (10,4 mg, 0,049 mmol) e acetaldeide (2,17 mg, 0,049 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 140 minuti. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile). Il solido risultante è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (6,7 mg, 49%).

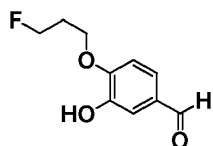
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,76-1,91 (4H, m), 1,93-2,12 (4H, m), 2,41-2,64 (3H, m), 3,03-3,17 (5H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,24 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,36 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,46-5,57 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,31-7,36 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,02 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1H, brs).

[272] Il materiale di partenza 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(3-fluoropropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[273] [Esempio di produzione 33-1]

4-(3-fluoropropossi)-3-idrossibenzaldeide

[Chemical Formula 159]



“chemical formula 159” = Formula chimica 159

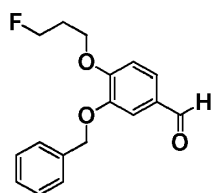
3,4-diidrossibenzaldeide (6,5 g, 47,1 mmol) e carbonato di potassio (6,83 g, 49,4 mmol) disponibili in commercio sono stati sospesi in N,N-dimetilformammide (30 mL), quindi 3-fluoropropil 4-metilbenzenesulfonato descritto nell'Esempio di produzione 4-1 (11,3 g, 48,4mmol) è stato aggiunto sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 37 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 2:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (4,62 g, 50%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,23 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 2,30 (1H, quin, J = 5,8 Hz), 4,31 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,70 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 9,85 (1H, s).

[274] [Esempio di produzione 33-2]

3-(benzilossi)-4-(3-fluoropropossi)benzaldeide

[Chemical Formula 160]



“chemical formula 160” = Formula chimica 160

Carbonato di potassio (3,87 g, 28,0 mmol) e cloruro di benzile (3,2 mL, 27,8 mmol) sono stati aggiunti a una sospensione di 4-(3-fluoropropossi)-3-idrossibenzaldeide descritta nell'Esempio di produzione 33-1 (4,62 g, 23,3 mmol) in etanolo (46 mL) sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a 90 °C per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C, quindi sono stati aggiunti 2 M di acido cloridrico, acetato di etile e acqua per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (6,14 g, 91%).

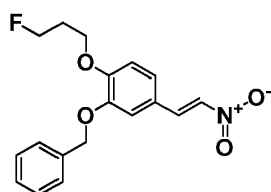
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,22 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 2,29 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,18 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,50 (7H, m), 9,83 (1H, s).

[275] [Esempio di produzione 33-3]

(E)-2-(benzilossi)-1-(3-fluoropropossi)-4-(2-nitrovinil)

benzene

[Chemical Formula 161]



“chemical formula 161” = Formula chimica 161

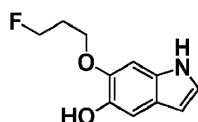
3-(benzilossi)-4-(3-fluoropropossi) benzaldeide (6,14 g, 21,3 mmol) descritto nell'Esempio di produzione 33-2, è stato dissolto in acido acetico (17,0 mL), quindi sotto atmosfera di azoto sono stati aggiunti acetato di ammonio (1,97 g, 25,6 mmol) e nitrometano (2,8 mL, 51,7 mmol) a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 130 °C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con una quantità ridotta di etanolo per ottenere il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (1H, quin, J = 6,0 Hz), 2,28 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,73 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,15 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06

(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,29-7,49 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 13,5 Hz).

[276] [Esempio di produzione 33-4] 6-(3-fluoropropossi)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 162]



“chemical formula 162” = Formula chimica 162

Acido nitrico fumante (4,80 mL, 107 mmol) è stato aggiunto a una miscela di (E)-2-(benzilossi)-1-(3-fluoropropossi)-4-(2-nitrovinil)benzene descritta nell'Esempio di produzione 33-3 (7,06 g, 21,3 mmol) e acido acetico (61 mL) in un bagno di ghiaccio e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e poi il risultato è stato lavato con una miscela liquida di una quantità ridotta di acido acetico ed etanolo per ottenere un prodotto grezzo (8,02 g).

Il prodotto grezzo (8,02 g) è stato sospeso in metanolo (150 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (2,27 g) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 6 ore. L'interno del sistema di reazione è stato sostituito con azoto, quindi la miscela è stata diluita con metanolo. Il catalizzatore è stato filtrato con celite, quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1). La frazione risultante è stata

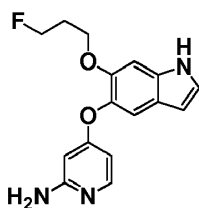
concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,47 g, 33%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,22 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 2,29 (1H, quin, J = 5,9 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,42 (1H, s), 6,42 (1H, ddd, J = 3,1, 2,2, 0,9 Hz), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 3,1, 2,4 Hz), 7,15 (1H, s), 7,94 (1H, brs).

[277] [Esempio di produzione 33-5]

4-((6-(3-fluoropropossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

[Chemical Formula 163]



“chemical formula 163” = Formula chimica 163

6-(3-fluoropropossi)-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 33-4 (1,47 g, 7,04 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (1,32 g, 7,74 mmol) e terz-butossido di potassio (864 mg, 7,70 mmol) sono stati sciolti in dimetilsolfossido (7,0 mL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata sotto atmosfera di azoto a 160 °C per 4,5 ore. Il liquido di reazione è stato raffreddato a temperatura ambiente, quindi acqua e acetato di etile sono stati aggiunti per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con acetato di etile, quindi lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura,

quindi essiccato su solfato di magnesio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (177 mg).

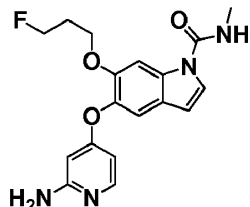
Il prodotto grezzo risultante (177 mg) è stata sciolta in metanolo (2,5 mL), è stata aggiunta una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (2,5 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 70°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi sono stati aggiunti acqua e acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, quindi il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:3 - 1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 19:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (49,4 mg, 2,3%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,95-2,11 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,28-4,47 (4H, m), 5,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 5,9,2,2 Hz), 6,48-6,52 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,25 (1H, brs).

[278] [Esempio di produzione 33-6]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(3-fluoropropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 164]



"chemical formula 164" = Formula chimica 164

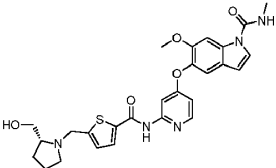
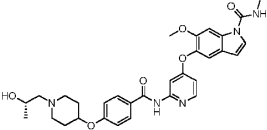
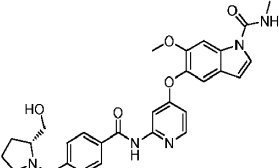
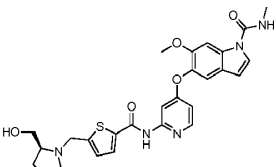
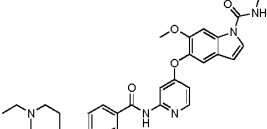
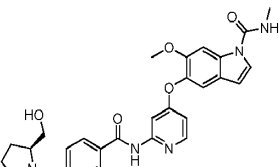
4-((6-(3-fluoropropossi)-1H-indol-5-il)ossi)piridin-2-ammina

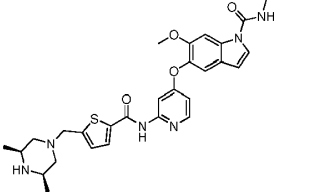
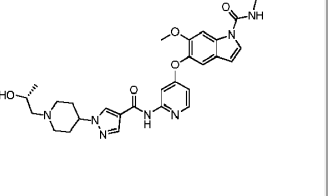
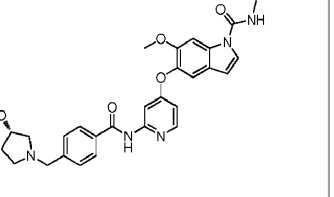
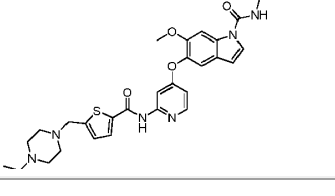
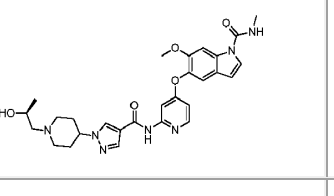
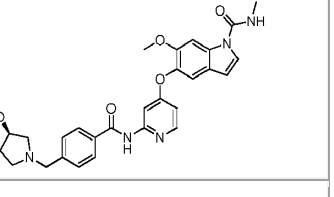
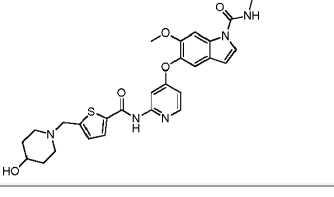
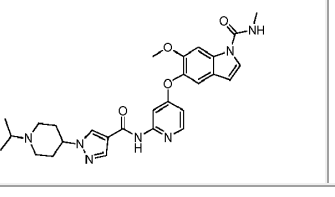
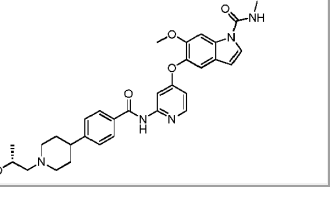
descritto nell'Esempio di produzione 33-5 (49,4 mg, 0,164 mmol) è stata sciolta in N,N-dimetilformammide (1,6 mL), è stato aggiunto idruro di sodio oleoso al 50%-72% (14,9 mg) sotto atmosfera di azoto a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 15 minuti. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0 °C, è stato aggiunto metilcarbammato fenilico descritto nell'Esempio di produzione 1-7 (62,0 mg, 0,41 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3,5 ore. Una soluzione saturata di cloruro di ammonio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. L'agente essiccante è stato filtrato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:4 - 0:1 - acetato di etile:metanolo = 99:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (34,4 mg, 59%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,95-2,11 (2H, m), 3,07 (3H, dd, J = 4,7, 1,2), 4,12-4,17 (2H, m), 4,29 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,38-4,52 (3H, m), 5,50 (1H, brs), 5,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 6,0, 2,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,00 (1H, s).

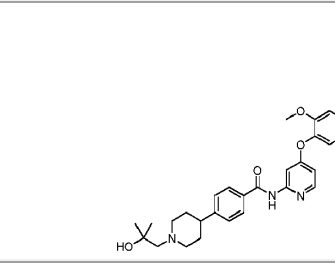
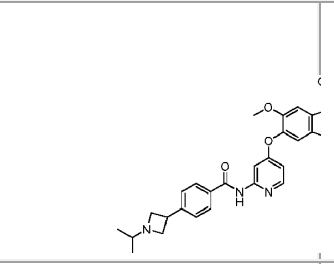
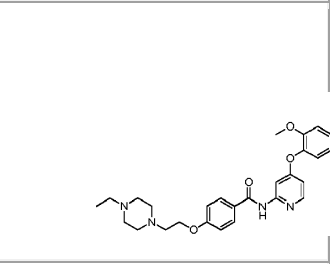
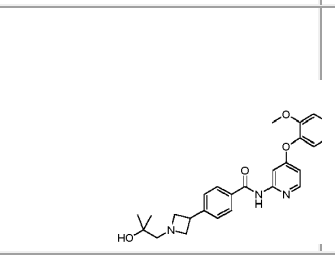
[279] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nelle Tabelle 1 e 2 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossamide descritto nell'Esempio di produzione 1-6.

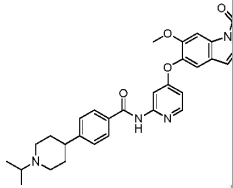
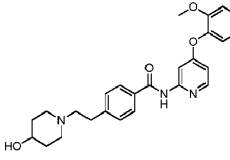
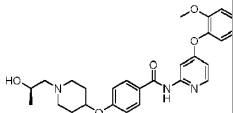
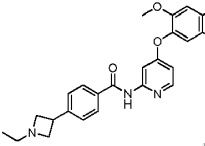
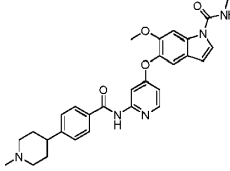
[280] [Tabella 1]

Esempio 34	Esempio 42	Esempio 50
		
Esempio 35	Esempio 43	Esempio 51
		
Esempio 36	Esempio 44	Esempio 52

		
Esempio 37	Esempio 45	Esempio 53
		
Esempio 38	Esempio 46	Esempio 54
		

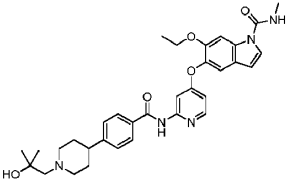
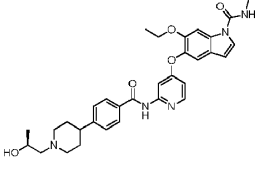
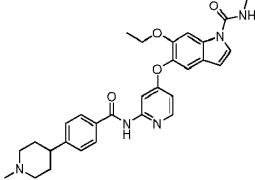
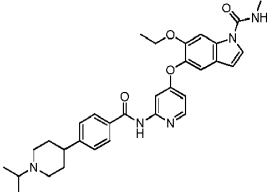
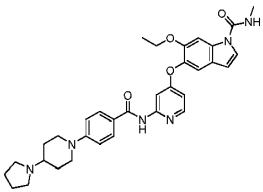
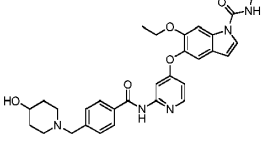
[281] [Tabella 2]

Esempio 39	Esempio 47	Esempio 55
		
Esempio 40	Esempio 48	Esempio 56
		

		
Esempio 41	Esempio 49	Esempio 57
		

[282] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 3 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-etossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 15-7.

[283] [Tabella 3]

Esempio 58	Esempio 61	Esempio 64
		
Esempio 59	Esempio 62	Esempio 65
		

Esempio 60	Esempio 63	

[284] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 4 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-ilossi)-6-isopropossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 17-7.

[285] [Tabella 4]

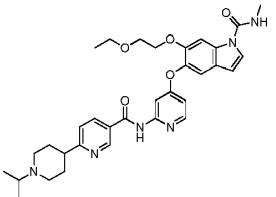
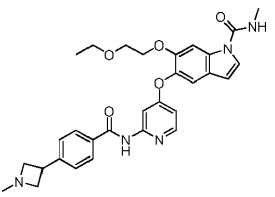
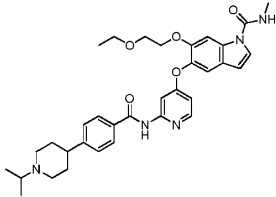
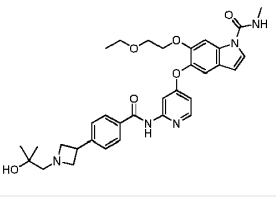
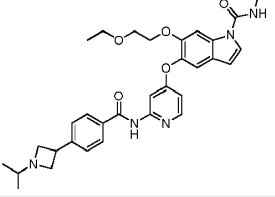
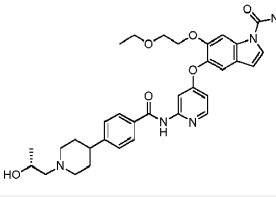
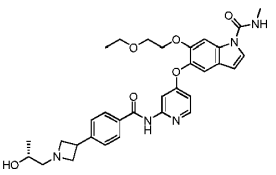
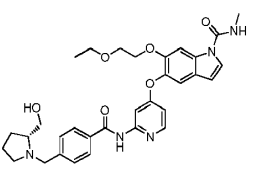
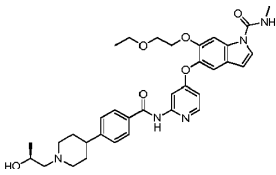
Esempio 66	Esempio 68	Esempio 70
Esempio 67	Esempio 69	

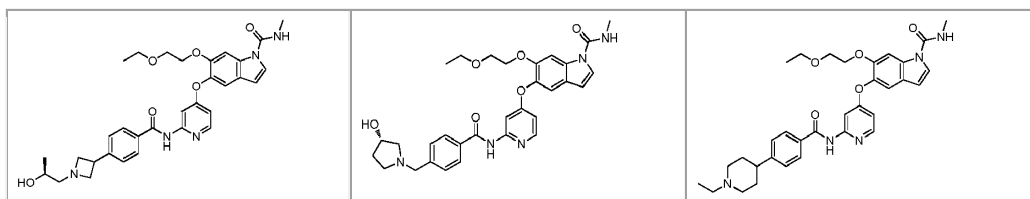
[286] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 5 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-ilossi)-6-(3-fluoropropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 33-6.

Esemplio 79	Esemplio 85	Esemplio 91
Esemplio 80	Esemplio 86	Esemplio 92
Esemplio 81	Esemplio 87	Esemplio 93
Esemplio 82	Esemplio 88	
Esemplio 89	Esemplio 90	

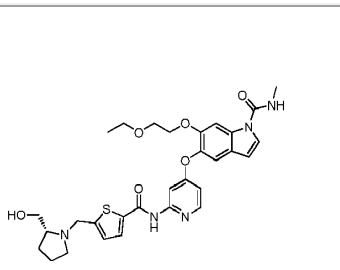
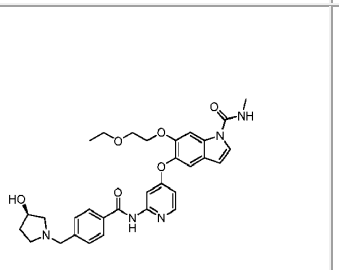
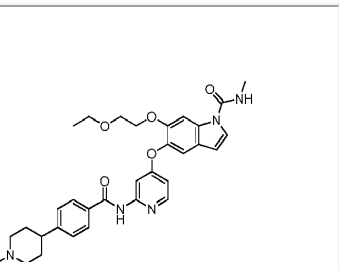
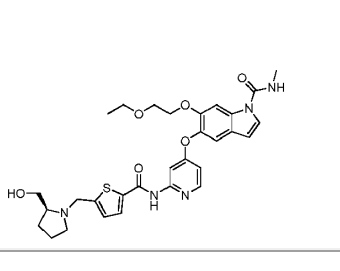
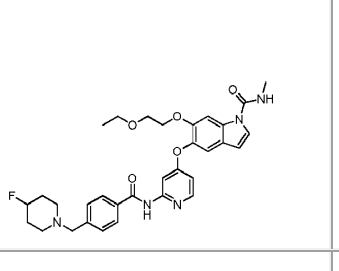
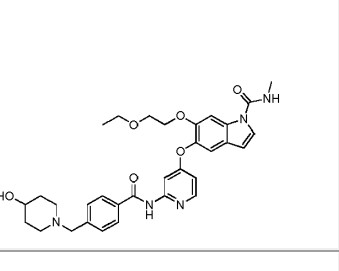
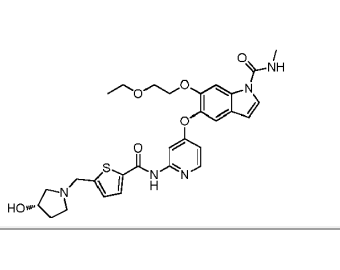
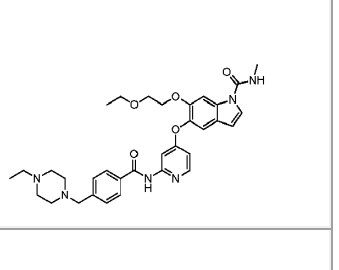
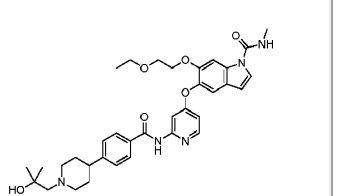
[290] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nelle Tabelle 7 e 8 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 24-8.

[291] [Tabella 7]

Esempio 94	Esempio 102	Esempio 110
		
Esempio 95	Esempio 103	Esempio 111
		
Esempio 96	Esempio 104	Esempio 112
		
Esempio 97	Esempio 105	Esempio 113



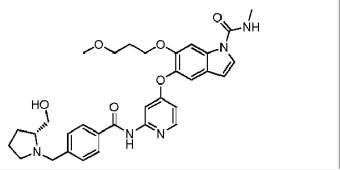
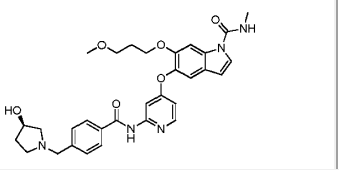
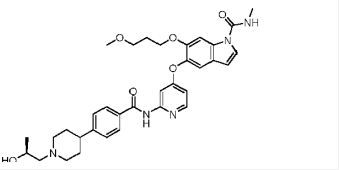
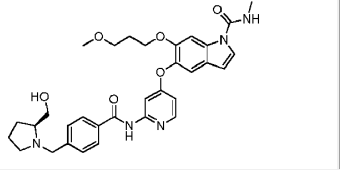
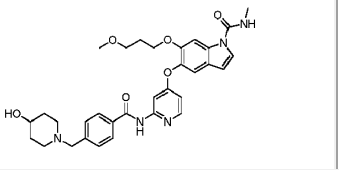
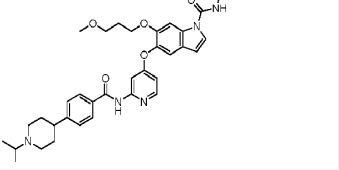
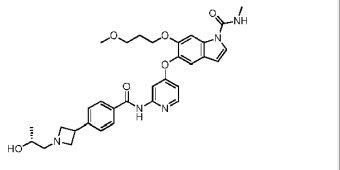
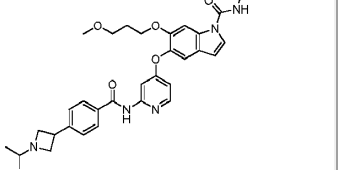
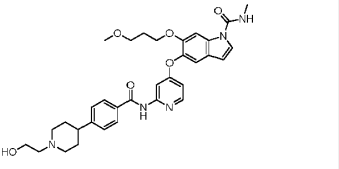
[292] [Tabella 8]

Esempio 98	Esempio 106	Esempio 114
		
Esempio 99	Esempio 107	Esempio 115
		
Esempio 100	Esempio 108	
		
Esempio 101	Esempio 109	
		



[293] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 9 sono stati sintetizzati da 5-((2-amminopiridin-4-ilossi)-6-(3-metossipropossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 32-8.

[294] [Tabella 9]

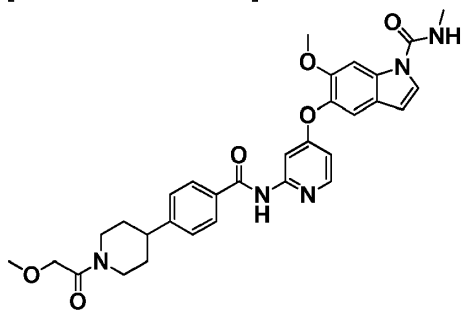
Esempio 116	Esempio 121	Esempio 126
		
Esempio 117	Esempio 122	Esempio 127
		
Esempio 118	Esempio 123	Esempio 128
		
Esempio 119	Esempio 124	Esempio 129

Esemplio 120	Esemplio 125	Esemplio 130

[295] [Esemplio 131]

6-metossi-5-((2-(4-(1-(2-metossiacetil)piperidin-4-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 165]



“chemical formula 165” = Formula chimica 165

Trietilammina (33 μ L, 0,237 mmol) e cloruro di metossiacetile (12,5 mg, 0,115 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzamide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esemplio 1 (13,4 mg, 0,027 mmol) e tetraidrofurano (1,0 mL) e la miscela è stata miscelata a temperatura

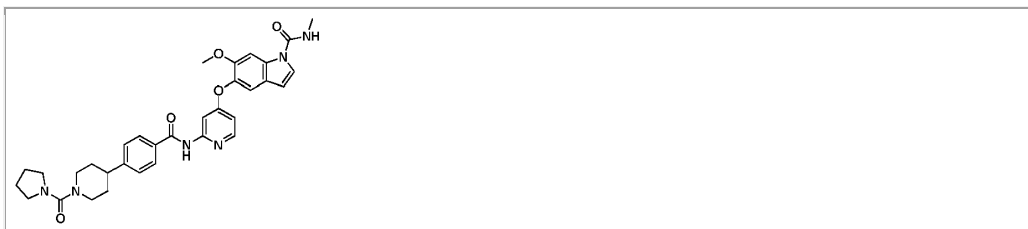
ambiente per 3,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, e il solido è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (10,2 mg, 67%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,73 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 2,76-2,89 (1H, m), 3,02-3,19 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,97-4,03 (1H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 5,47-5,55 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J=5,8, 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=5,7 Hz), 8,49 (1H, brs).

[296] Secondo l'Esempio 131, il composto di esempio illustrato nella Tabella 10 è stato sintetizzato da 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1.

[297] [Tabella 10]

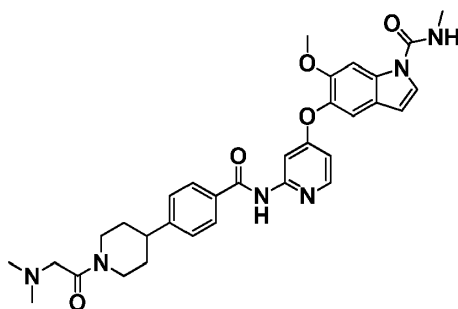
Esempio 132



[298] [Esempio 133]

5-((2-(4-(1-(2-(dimetilammino)acetil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 166]



“chemical formula 166” = Formula chimica 166

N,N-dimetilformammide (0,5 mL) e N,N-diisopropilettilammina (24 μ L, 0,137 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il) benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1 (13,7 mg, 0,027 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (16,3 mg, 0,043 mmol) e N,N-dimetilglicina (5,5 mg, 0,053 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 2 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il

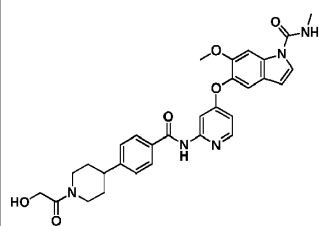
risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, e il solido è stato lavato con dietiletere per ottenere il composto del titolo (13,7 mg, 85%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,49-1,74 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,60-2,71 (1H, m), 2,76-2,87 (1H, m), 3,04-3,26 (6H, m), 3,87 (3H, s), 4,20-4,32 (1H, m), 4,71-4,83 (1H, m), 5,45-5,54 (1H, m), 6,54-6,57 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=5,8, 2,3 Hz), 7,24 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,82 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,92 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=5,7 Hz), 8,49 (1H, brs).

[299] Secondo l'Esempio 133, il composto di esempio illustrato nella Tabella 11 è stato sintetizzato da 6-metossi-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 1.

[300] [Tabella 11]

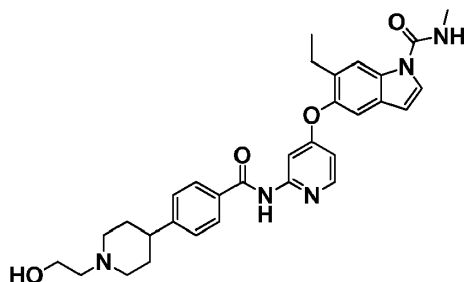
Esempio 134



[301] [Esempio 135]

6-etil-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 167]



"chemical formula 167" = Formula chimica 167

2-idrossiacetaldeide (9,41 mg, 0,157 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (33,2 mg, 0,157 mmol) e acido acetico (8,97 μ L, 0,157 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-etil-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide (15,6 mg, 0,031 mmol) e tetraidrofurano (1,0 mL) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 15 ore e 50 minuti. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 9:1 - 17:3). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (13,2 mg, 78%).

¹Spettro H-NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,71-1,92 (5H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,55-2,72 (5H, m), 3,01-3,13 (5H, m), 3,64 (2H, t, J=5,3 Hz), 5,46-5,53 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=5,9, 2,2 Hz),

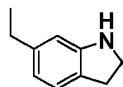
6,56 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,10 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,12 (1H, s), 8,49 (1H, brs).

[302] Il materiale di partenza 6-etil-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indol-1-carbossamide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[303] [Esempio di produzione 135-1]

6-Etilindolina

[Chemical Formula 168]



“chemical formula 168” = Formula chimica 168

3-etilanilina (10,1 g, 83,3 mmol) disponibile in commercio è stata dissolta in etanolo (40 mL), quindi sono stati aggiunti carbonato di sodio idrogeno (7,00 g, 83,3 mmol) e dietilacetale bromoacetaldeide (8,44 mL, 54,8 mmol), e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 80 °C per 80 ore. Alla miscela di reazione è stata aggiunta acqua per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, filtrato e quindi concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (11 g).

Una parte del prodotto grezzo risultante A (10 g) è stata sciolta in acido trifluoroacetico (45 mL), è stato aggiunto acido trifluoroacetico anidro (45 mL) a 4 °C e la miscela è stata miscelata per 30 minuti. Alla miscela di reazione è stato aggiunto acido trifluoroacetico (60 mL) e la miscela è stata miscelata a 75 °C per 2,5 ore. Successivamente alla concentrazione sotto vuoto, lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, filtrato e quindi concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 3:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo B (3 g).

Una parte del prodotto grezzo risultante B (1,5 g) è stata sciolta in acido acetico (50 mL), è stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (1,30 g, 20,7 mmol) a 0 °C e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa è stata aggiunta alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, filtrato e quindi concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-

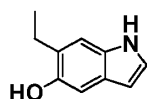
eptano:acetato di etile = 3:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (560 mg, 15%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,55 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,99 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,54 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,72 (1H, brs), 6,43-6,61 (2H, m), 6,93-7,07 (1H, m).

[304] [Esempio di produzione 135-2]

6-Etil-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 169]



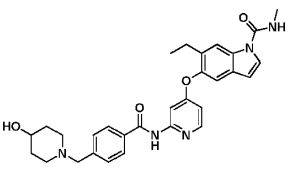
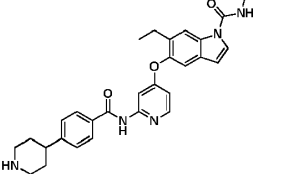
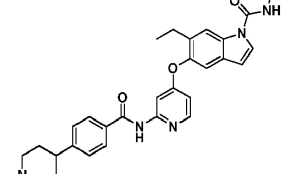
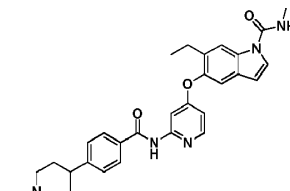
“chemical formula 169” = Formula chimica 169

Nitrosodisulfonato di potassio (6,82 g, 25,4 mmol) è stato dissolto in un tampone fosfato di potassio da 0,1 M (450 mL), quindi è stata aggiunta 6-etilindolina descritto nell'Esempio di produzione 135-1 (1,7 g, 11,5 mmol) dissolta in acetone (150 mL), e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 12 ore. Alla miscela di reazione è stato aggiunto idrossido di sodio da 2 M per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile tre volte e quindi lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, filtrato e quindi concentrato sotto vuoto. Il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (560 mg, 30%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,50 (1H, s), 6,34-6,43 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,07-7,18 (2H, m), 7,95 (1H, brs).

[305] Secondo gli Esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 12 contenenti il materiale di partenza dell'Esempio 135, 6-etil-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indol-1-carbossammide, sono stati sintetizzati da 6-etil-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 135-2 e N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5.

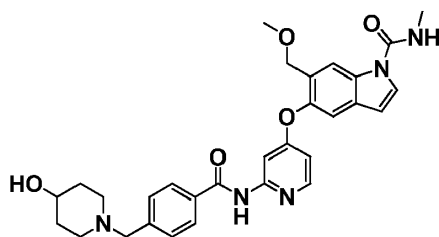
[306] [Tabella 12]

Esempio 136	Esempio 137	Esempio 138
		
Esempio 139		
		

[307] [Esempio 140]

5-((2-(4-((4-idrossipiperidin-1-il)metil)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(metossimetil)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide

[Chemical Formula 170]



“chemical formula 170” = Formula chimica 170

Trietilammina (20 μ L, 0,144 mmol) e 4-(clorometil)benzoil cloruro disponibile in commercio (16,6 mg, 0,088 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(metossimetil)-N-metil-1H-indol-1-carbossammide (5,5 mg, 0,017 mmol) e tetraidrofurano (450 μ L) a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 70 minuti. Tetraidrofurano, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e successivamente essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato con gel di silice NH e il risultante è stato concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo.

Il prodotto grezzo risultante è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (500 μ L), è stata aggiunta 4-idrossipiperidina (16,5 mg, 0,163 mmol) a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 12 ore e 50 minuti. Acetato di etile e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e quindi concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato dissolto in diclorometano e il risultante è stato purificato

con TLC su gel di silice NH (acetato di etile) per ottenere il composto del titolo (7,6 mg, 83%).

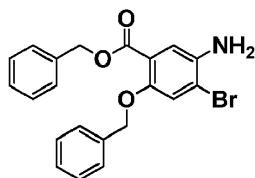
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,38-1,67 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 3,10 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,37 (3H, s), 3,56 (2H, brs), 3,62-3,77 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,60-5,69 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=5,9, 2,2 Hz), 6,58 (1H, dd, J=3,7, 0,7 Hz), 7,30 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,97 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,09 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,60 (1H, brs).

[308] Il materiale di partenza 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(metossimetil)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[309] [Esempio di produzione 140-1]

Benzil 5-ammino-2-(benzilossi)-4-bromobenzoato

[Chemical Formula 171]



“chemical formula 171” = Formula chimica 171

Benzil 5-ammino-2-(benzilossi)benzoato (5 g, 15,0 mmol) ottenuto mediante benzilazione e riduzione dell'acido 5-amminosalicilico disponibile in commercio mediante un metodo convenzionale è stato dissolto in diclorometano (100 mL) e metanolo (50 mL), quindi è stato aggiunto tribromuro di tetra-N-butilammonio (7,25 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata

miscelata per 4 ore. Una soluzione acquosa di solfato idrogeno di sodio e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 4:1 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (3,58 g, 58%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,88 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,15 (1H, s), 7,27-7,43 (11H, m).

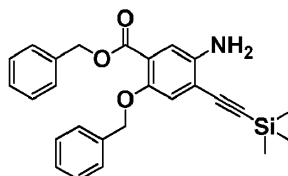
[310] [Esempio di produzione 140-2]

Benzil

5-ammino-2-(benzilossi)-4-

((trimetilsilil)etinil)benzoato

[Chemical Formula 172]



“chemical formula 172” = Formula chimica 172

Benzil 5-ammino-2-(benzilossi)-4-bromobenzoato descritto nell'Esempio di fabbricazione 140-1 (3,58 g, 8,68 mmol) è stato dissolto in tetraidrofurano (20 mL) e trietilammina (40 mL), quindi trimetilsililacetilene (2,5 mL, 17,7 mmol), bis(trifenilfosfina)palladio(II) cloruro (304 mg, 0,434 mmol) e ioduro di rame(I) (165 mg, 0,868 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a 70 °C per 6 ore. Acqua e acetato di etile

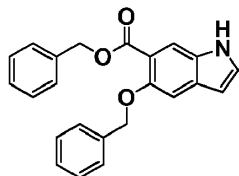
sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 19:1 - 4:1 - 7:3). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,75 g, 74%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,25-0,35 (9H, m), 4,03 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,28-7,47 (10H, m).

[311] [Esempio di produzione 140-3]

Benzil 5-(benzilossil)-1H-indolo-6-carbossilato

[Chemical Formula 173]



“chemical formula 173” = Formula chimica 173

Benzil 5-ammino-2-(benzilossi)-4-((trimetilsilil)etnil)benzoato descritto nell'Esempio di fabbricazione 140-2 (2,75 g, 6,40 mmol) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (30 mL), quindi ioduro di rame(I) (610 mg, 3,20 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 100 °C per 3 ore. L'acetato di etile è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela risultante è stata filtrata con celite. Il filtrato è stato

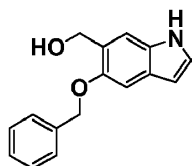
concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 17:3 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,83 g, 80%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,18 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,44-6,50 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,27-7,38 (7H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=0,7 Hz), 8,25 (1H, brs).

[312] [Esempio di produzione 140-4]

(5-(benzilossi)-1H-indolo-6-il)metanolo

[Chemical Formula 174]



“chemical formula 174” = Formula chimica 174

Idruro di alluminio di litio (239 mg, 6,30 mmol) è stato sospeso in tetraidrofurano (22 mL), quindi una soluzione di benzil 5-(benzilossi)-1H-indolo-6-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 140-3 (1,5 g, 4,20 mmol) sciolta in tetraidrofurano (11 mL) è stata aggiunta a 0 °C sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Acqua (0,24 mL), una soluzione di idrossido di sodio acquosa da 5 M (0,24 mL) e acqua (0,72 mL) sono stati aggiunti alla miscela di reazione e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti. La sospensione è stata filtrata con celite e lavata con tetraidrofurano. Il filtrato è stato concentrato sotto

vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 1:1 - 1:3). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

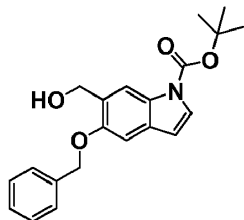
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,95 (1H, t, J=6,4 Hz), 4,81 (2H, d, J=6,6 Hz), 5,17 (2H, s), 6,46-6,50 (1H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,30-7,43 (4H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 8,11 (1H, brs).

[313] [Esempio di produzione 140-5]

terz-butil 5-(benzilossi)-6-(idrossimetil)-1H-indolo-1-

carbossilato

[Chemical Formula 175]



“chemical formula 175” = Formula chimica 175

terz-butil dimetilclorosilano (280 mg, 1.86 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di (5-(benzilossi)-1H-indolo-6-il)metanolo descritta nell'Esempio di produzione 140-4 (392 mg, 1.55 mmol) e imidazolo (158 mg, 2,32 mmol) in N,N-dimetilformammide (3,8 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di idrogeno e la miscela è stata miscelata per 70 minuti. Acetato di etile e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di

sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A.

Il prodotto grezzo A risultante è stato dissolto in diclorometano (6,0 mL), di-terz-butil dicarbonato (538 mg, 2,47 mmol) e 4-dimetilammopiridina (18,9 mg, 0,155 mmol) è stata aggiunta a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 1,5 ore. Acetato di etile e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo B.

Il prodotto grezzo B risultante è stato dissolto in tetraidrofurano (6,0 mL), quindi 1 M di tetrabuttilammonio fluoruro (3,0 mL, 3,00 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 6 ore. Acetato di etile e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 1:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (9H, s), 2,42 (1H, t, J=6,6 Hz), 4,82 (2H, d, J=6,6 Hz), 5,17 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=3,7, 0,7

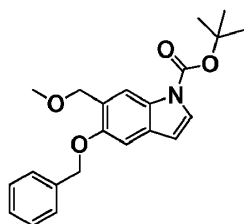
Hz), 7,09 (1H, s), 7,30-7,49 (5H, m), 7,56 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,09 (1H, brs).

[314] [Esempio di produzione 140-6]

terz-butil 5-(benzilossi)-6-(metossimetil)-1H-indolo-1-

carbossilato

[Chemical Formula 176]



"chemical formula 176" = Formula chimica 176

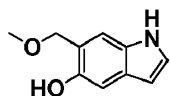
Metil ioduro (290 μ L, 4,66 mmol) e 50 - 72% di idruro di sodio oleoso (122 mg) sono stati aggiunti a una soluzione di terz-butil 5-(benzilossi)-6-(idrossimetil)-1H-indolo-1-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 140-5 (547 mg, 1,55 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 3 ore e 15 minuti. La miscela di reazione è stata addizionata con acqua e quindi diluita con acetato di etile per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua due volte, essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 19:1 - 4:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (487 mg, 86%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,67(9H, s), 3,45 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,06 (1H, s), 7,29-7,50 (5H, m), 7,55 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,17 (1H, brs).

[315] [Esempio di produzione 140-7]

6-(metossimetil)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 177]



“chemical formula 177” = Formula chimica 177

Metossido di sodio al 28% (4,0 mL, 19,6 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di *tert*-butil 5-(benzilossi)-6-(metossimetil)-1H-indolo-1-carbossilato descritta nell'Esempio di produzione 140-6 (427 mg, 1,16 mmol) in metanolo (4,0 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 2,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo (301 mg).

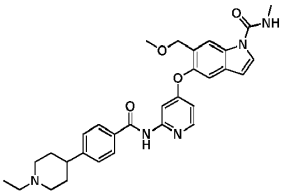
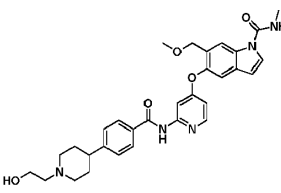
Il prodotto grezzo risultante (301 mg) è stato dissolto in metanolo (11 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (12,0 mg) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 3 ore sotto atmosfera di idrogeno. La miscela è stata diluita con metanolo e il catalizzatore è stato filtrato con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile

= 4:1 - 2:3). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (156 mg, 76%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,43 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,43-6,47 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,17 (1H, t, J=2,7 Hz), 8,00 (1H, brs).

[316] Secondo gli esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 13 contenenti il materiale di partenza dell'esempio 140, 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(metossimetil)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide sono stati sintetizzati da 6-(metossimetil)-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 140-7 e N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5.

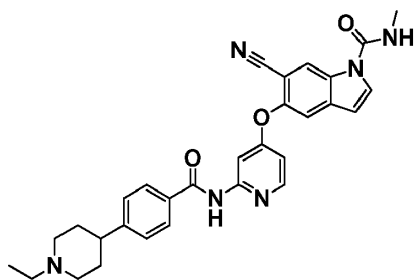
[317] [Tabella 13]

Esempio 141	Esempio 142
	

[318] [Esempio 143]

6-ciano-5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 178]



“chemical formula 178” = Formula chimica 178

Triacetossiboroidruo di sodio (10,7 mg, 0,05 mmol) e acetilaldeide (5,6 mg, 0,127 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-ciano-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide (3,9 mg, 7,89 mmol) e tetraidrofurano (1,0 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 1 ora. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (cloroformio:metanolo = 49:1) per ottenere il composto del titolo (2,54 mg, 62%).

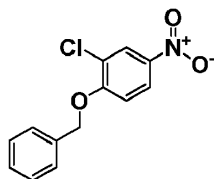
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,81-1,96 (4H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,47-2,65 (3H, m), 3,01-3,08 (3H, m), 3,16 (2H, d, J=11,7 Hz), 5,82 (1H, brs), 6,59-6,65 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J=5,7, 2,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,93 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,60-8,68 (2H, m).

[319] Il materiale di partenza 6-ciano-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[320] [Esempio di produzione 143-1]

1-(benzilossi)-2-cloro-4-nitrobenzene

[Chemical Formula 179]



“chemical formula 179” = Formula chimica 179

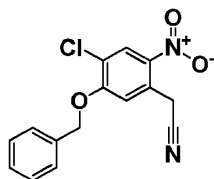
2-cloro-4-nitrofenolo (10 g, 57,6 mmol) e bromuro di benzile (7,6 ml, 63,9 mmol) disponibili in commercio sono stati sciolti in N,N-dimetilformammide (100 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (9,56 g, 69,1 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3,5 ore. È stata aggiunta acqua alla miscela di reazione e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 10 minuti. Il solido depositato è stato filtrato, lavato con terz-butil metil etere ed essiccato a flusso per ottenere quantitativamente il composto del titolo.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,28 (2H, s), 7,03 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,33-7,48 (5H, m), 8,12 (1H, dd, J=9,2,2,9 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,6 Hz).

[321] [Esempio di produzione 143-2]

2-(5-(benzilossi)-4-cloro-2-nitrofenil)acetonitrile

[Chemical Formula 180]



“chemical formula 180” = Formula chimica 180

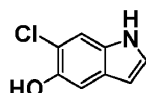
1-(benzilossi)-2-cloro-4-nitrobenzene descritto nell'Esempio di produzione 143-1 (5 g, 19.0 mmol) e 4-clorofenossiacetonitrile (3,50 g, 20,9 mmol) sono stati disciolti in N,N-dimetilformammide (35 mL) e quindi il terz-butossido di potassio (2 g, 17,8 mmol) è stato aggiunto a -30 - -40 °C sotto atmosfera di azoto. Terz-butossido di potassio (2,32 g, 20,7 mmol) è stato aggiunto alla stessa temperatura. La miscela è stata miscelata alla stessa temperatura per 45 minuti e quindi è stato aggiunto 1 M di acido cloridrico. Dopo aver eseguito l'estrazione con acetato di etile, lo strato organico è stato lavato con acqua due volte e con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo aver eseguito la filtrazione, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:1 - 1:1). La frazione di miscela è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 4:1 - 13:7). Il solido risultante è stato lavato con dietilere per ottenere il composto del titolo (1,04 g, 18%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,24 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,34-7,52 (5H, m), 8,34 (1H, s).

[322] [Esempio di produzione 143-3]

6-cloro-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 181]



“chemical formula 181” = Formula chimica 181

2-(5-(benzilossi)4-cloro-2-nitrofenil)acetonitrile descritto nell'Esempio di produzione 143-2 (1,04 g, 3,45 mmol) è stato sospeso in etanolo (40 mL), rodio-carbonio al 5% (355 mg) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 39 ore e 20 minuti in atmosfera di idrogeno. Metanolo è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela risultante è stata filtrata con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il solido risultante è stato filtrato e lavato con acetato di etile. Il filtrato è stato concentrato, il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo.

Il prodotto grezzo risultante è stato dissolto in etanolo (20 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (367 mg) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 50 minuti sotto atmosfera di idrogeno. Metanolo è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela risultante è stata filtrata con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il solido risultante è stato

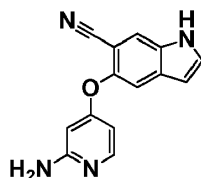
filtrato e lavato con diclorometano. Il filtrato è stato concentrato, il residuo purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 3:1 - 3:2) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (193 mg, 33%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,25 (1H, s), 6,41-6,47 (1H, m), 7,19 (1H, t, J=2,7 Hz), 7,24 (1H, s), 7,37 (1H, s), 8,02 (1H, brs).

[323] [Esempio di produzione 143-4]

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-1H-indolo-6-carbonitrile

[Chemical Formula 182]



“chemical formula 182” = Formula chimica 182

6-cloro-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 143-3 (137 mg, 0,817 mmol) è stato dissolto in dimetilsolfossido (1,0 mL), N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5 (181 mg, 1,06 mmol) e terz-butossido di potassio (110 mg, 0,981 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 150°C per 6,5 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con acqua e una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia

a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 1:3 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo A (96,6 mg).

Una parte del prodotto grezzo risultante A (57,4 mg) è stata sciolta in metanolo (2 mL), è stata aggiunta una soluzione di idrossido di sodio da 2 M (2 mL) a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 65 °C per 2 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere un prodotto grezzo B (34,7 mg).

Una parte del prodotto grezzo B (10,4 mg), bis(tri-*t*-butilfosfin)palladio(0) (8,19 mg, 0,016 mmol) e cianuro di zinco (9,4 mg, 0,08 mmol) sono stati disciolti in N,N-dimetilacetammide (500 µL) e la miscela è stata riscaldata e miscelata sotto atmosfera di azoto e sotto irraggiamento a microonde a 150 °C per 1 ora. Acetato di etile e acqua sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo è stato dissolto in diclorometano e il residuo risultante è

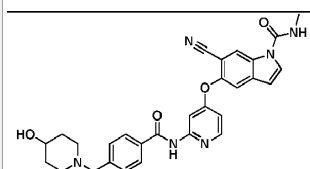
stato purificato con TLC su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:3) per ottenere il composto del titolo (5,0 mg, 14%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,57 (2H, brs), 5,97 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,31 (1H, dd, J=6,2,2,2 Hz), 6,56-6,63 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,48 (1H, t, J=3,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,98 (1H, brs).

[324] Secondo gli esempi da 1 a 33, il composto di esempio illustrato nella Tabella 14 contenente il materiale di partenza dell'Esempio 143, 6-ciano-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato da 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-1H-indolo-6-carbonitrile descritto nell'Esempio di produzione 143-5.

[325] [Tabella 14]

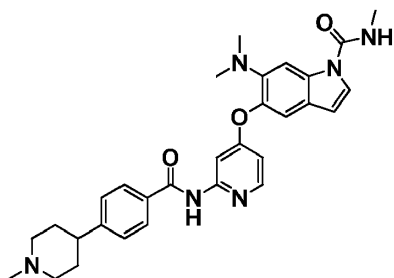
Esempio 144



[326] [Esempio 145]

6-(dimetilammino)-N-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 183]



"chemical formula 183" = Formula chimica 183

Una soluzione di formaldeide acquosa al 36,5% (7,95 μ L, 0,105 mmol), triacetossiboroidruo di sodio (14 mg, 0,066 mmol) e acido acetico (3,02 μ L, 0,053 mmol) sono stati aggiunti a una miscela di 6-(dimetilammino)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide (5,4 mg, 10,5 μ mol) e tetraidrofurano (300 mL) a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 2 ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio acquosa, acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in cloroformio e il risultato è stato purificato con TLC su gel di silice NH (acetato di etile). Il solido risultante è stato lavato con dietilere per ottenere il composto del titolo (3,31 mg, 60%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,77-1,88 (4H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 2,79 (6H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,07 (3H, d, J=4,8 Hz), 5,48 (1H, brs), 6,47 (1H, dd, J=5,9, 2,6 Hz), 6,52 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78-

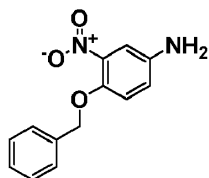
7,84 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,49 (1H, brs).

[327] Il materiale di partenza 6-(dimetilammino)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[328] [Esempio di produzione 145-1]

4-(benzilossi)-3-nitroanilina

[Chemical Formula 184]



“chemical formula 184” = Formula chimica 184

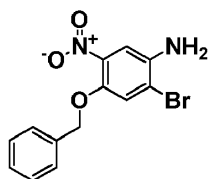
4-ammino-2-nitrofenolo (5 g, 32,4 mmol) e trifenilfosfina (10,2 g, 38,9 mmol) disponibili in commercio sono stati disciolti in diclorometano (200 mL), alcool benzilico (4,0 mL, 38,7 mmol) è stato aggiunto a 0 °C e quindi è stata aggiunta una soluzione di diisopropil azodicarbossilato (7,87 g, 38,9 mmol) in diclorometano (50 mL) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 21,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato disciolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 2:3) e la frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (7,26 g, 92%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,09 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,81 (1H, dd, J=9,0, 2,7 Hz), 7,01 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,13 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,25-7,44 (5H, m).

[329] [Esempio di produzione 145-2]

4-(benzilossi)-2-bromo-5-nitroanilina

[Chemical Formula 185]



“chemical formula 185” = Formula chimica 185

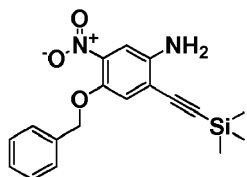
4-(benzilossi)-3-nitroanilina descritto nell'Esempio di produzione 145-1 (2,9 g, 11,9 mmol) è stato dissolto in diclorometano (80 mL) e metanolo (40 mL), poi tribromuro di tetra-N-butilammonio (5,73 g, 11,9 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata per 50 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con una soluzione acquosa di solfato idrogeno di sodio e diclorometano. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo aver eseguito la filtrazione, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,59 g, 67%) in una purezza dell'84%.

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,06 (2H, brs), 5,12 (2H, s), 7,25 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,32-7,47 (5H,m).

[330] [Esempio di produzione 145-3]

4-(benzilossi)-5-nitro-2-((trimetilsilil)etnil)anilina

[Chemical Formula 186]



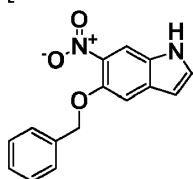
“chemical formula 186” = Formula chimica 186

4-(benzilossi)-2-bromo-5-nitroanilina descritto nell'Esempio di fabbricazione 145-2 (2,59 g, 8,01 mmol) è stato dissolto in tetraidrofurano (20 mL) e trietilammina (40 mL), quindi trimetilsililacetilene (2,26 mL, 16,0 mmol), bis(trifenilfosfina)palladio(II) cloruro (291 mg, 0,415 mmol) e ioduro di rame(I) (164 mg, 0,861 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 60 °C in atmosfera di azoto. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 9:1 - 3:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (2,19 g, 80%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,28 (9H, s), 4,19 (2H, brs), 5,11 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,29-7,48 (5H, m).

[331] [Esempio di produzione 145-4] 5-(benzilossi)-6-nitro-1H-indolo

[Chemical Formula 187]



“chemical formula 187” = Formula chimica 187

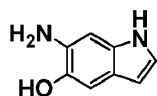
4-(benzilossi)-5-nitro-2-(trimetilsilil)etnil)anilina descritto nell'Esempio di produzione 145-3 (2,19 g, 6,44 mmol) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (20 mL), ioduro di rame(I) (1,23 g, 6,44 mmol) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata riscaldata e miscelata a 100 °C. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 4:1 - 7:3 - 3:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (1,23 g, 71 %).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,24 (2H, s), 6,49-6,56 (1H, m), 7,27-7,46 (5H, m), 7,49-7,57 (2H, m), 8,06 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,39 (1H, brs).

[332] [Esempio di produzione 145-5]

6-ammino-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 188]



“chemical formula 188” = Formula chimica 188

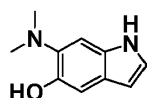
5-(benzilossi)-6-nitro-1H-indolo descritto nell'Esempio di produzione 145-4 (400 mg, 1,49 mmol) è stato sospeso in metanolo (10 mL) e tetraidrofurano (5 mL), palladio-carbonio al 10% (contenuto di acqua, 50%) (159 mg) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 50 minuti in atmosfera di idrogeno. Metanolo è stato aggiunto alla miscela di reazione e la miscela risultante è stata filtrata con celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e quindi il solido risultante è stato lavato con dietilere e acetato di etile per ottenere il composto del titolo (168 mg, 76%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,31 (2H, brs), 6,05 (1H, t, J=2,0 Hz), 6,59 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,88 (1H, t, J=2,8 Hz), 8,48 (1H, brs), 10,25 (1H, brs).

[333] [Esempio di produzione 145-6]

6-(dimetilammino)-1H-indol-5-olo

[Chemical Formula 189]



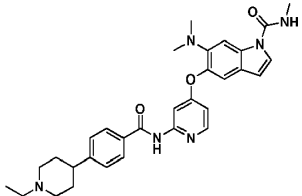
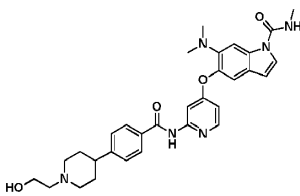
"chemical formula 189" = Formula chimica 189

6-ammino-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 145-5 (80 mg, 0,54 mmol) è stato dissolto in tetraidrofurano (5,4 mL), una soluzione di formaldeide acquosa al 36,5% (122 µL, 1,62 mmol), triacetossiboridride di sodio (343 mg, 1,62 mmol) e acido acetico (93 µL, 1,62 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata per 2 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura, quindi essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (n-eptano:acetato di etile = 7:3 - 1:4). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (62,0 mg, 65%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 2,70 (6H, s), 6,42 (1H, ddd, J=3,0, 2,1, 1,1 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,94 (1H, brs).

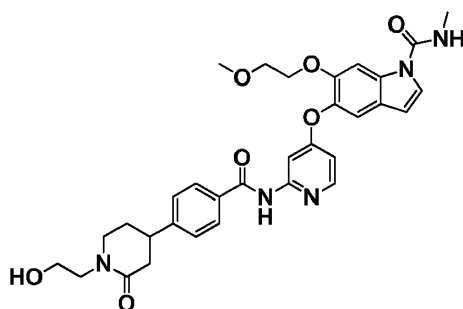
[334] Secondo gli esempi da 1 a 33, i composti di esempio illustrati nella Tabella 15 contenenti il materiale di partenza dell'esempio 145, 6-(dimetilammino)-N-metil-5-((2-(4-(piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide, sono stati sintetizzati da 6-(dimetilammino)-1H-indol-5-olo descritto nell'Esempio di produzione 145-6 e N-(4-cloropiridin-2-il)acetammide descritto nell'Esempio di produzione 1-5.

[335] [Tabella 15]

Esempio 146	Esempio 147
	

[336] [Esempio 148]

5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)-2-ossopiperidin-4-il)benzammide)piridin4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
[Chemical Formula 190]



“chemical formula 190” = Formula chimica 190

5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di fabbricazione 20-7 (460 mg, 1,29 mmol), acido 4-(1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-2-ossopiperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 148-4 (585 mg, 1,55 mmol) e 4-dimetilammopiridina (315 mg, 2,58 mmoli) sono stati disciolti in 1,2-dimetossietano (6 mL), sono stati aggiunti trietilammina (360 µL, 2,58 mmol) e 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimide cloridrato (495 mg, 2,58 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora e poi a 55 °C per 2 ore. 2 M di acido cloridrico (5 mL, 10,0 mmol) sono stati aggiunti alla miscela di reazione e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 3 ore. Acetato di etile è stato aggiunto alla miscela di reazione, il risultato è stato neutralizzato con una soluzione di idrossido di sodio da 2 M e quindi estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura ed essiccato su solfato di magnesio anidro e quindi filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 1:1 - 0:1 - acetato di etile:metanolo= 24:1 - 9:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, quindi un solido è stato depositato utilizzando diclorometano e terz-butil metil etere e il solido è stato filtrato per ottenere il composto del titolo (632 mg, 81%).

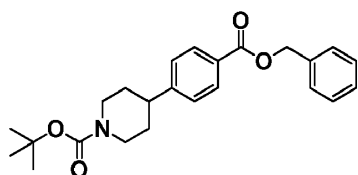
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,98-2,10 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,54 (1H, dd, J=17,6,11,0 Hz), 2,71-2,81 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,4 Hz), 3,15-3,23 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,39-3,48 (1H, m), 3,49-3,61 (4H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,84 (2H, d, J=4,8 Hz), 4,08-4,26 (2H, m), 5,60 (1H, brs), 6,55 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,62 (1H, dd, J=5,7, 2,4 Hz), 7,26-7,35 (4H, m), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,02 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,56 (1H, brs).

[337] Il materiale di partenza acido 4-(1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-2-ossopiperidin-4-il)benzoico è stato sintetizzato con il seguente metodo.

[338] [Esempio di produzione 148-1]

terz-butil 4-(4-(benzilossi)carbonil)fenil)piperidin-1-carbossilato

[Chemical Formula 191]



“chemical formula 191” = Formula chimica 191

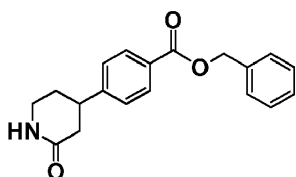
Acido 4-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descritto nell'Esempio di produzione 1-12 (3,0 g, 9,82 mmol) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (15 mL), quindi carbonato di potassio (1,63 g, 11,8 mmol) e bromuro di benzile (1,29 mL, 10,8 mmol) sono stati aggiunti e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 24 ore. Acqua e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (3,83 g, 99%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,82 (2H, d, J=12,4 Hz), 2,56-2,96 (3H, m), 4,17-4,39 (2H, m), 5,36 (2H, s), 7,25-7,29 (3H, m), 7,31-7,50 (4H, m), 8,02 (2H, d, J=8,4 Hz).

[339] [Esempio di produzione 148-2]

Benzil 4-(2-ossopiperidin-4-il)benzoato

[Chemical Formula 192]



“chemical formula 192” = Formula chimica 192

terz-butil 4-(4-((benzilossi)carbonil)fenil)piperidin-1-carbossilato descritto nell'Esempio di produzione 148-1 (3,83 g, 9,68 mmol) è stato dissolto in acetato di etile (90 mL), quindi un idrato di ossido di rutenio(IV) (44,0 mg, 0,29 mmol) dissolto in acqua (270 mL) e periodato di sodio (8,29 g, 38,7 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 18 ore. Acetato di etile è stato aggiunto alla miscela di reazione per la partizione e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato e il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano (30 mL), quindi si è aggiunto acido trifluoroacetico (15 mL, 202 mmol) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. Il risultato è stato concentrato sotto vuoto e una soluzione saturata di carbonato di sodio acquosa è stata aggiunta al residuo. Acetato di etile è stato aggiunto per la partizione e

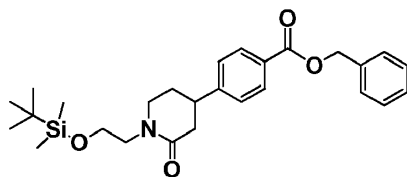
lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato evaporato e il residuo è stato lavato con dietilere per ottenere il composto del titolo (2,03 g, 68%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,88-2,05 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,41-2,58 (1H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 3,10-3,26 (1H, m), 3,33-3,52 (2H, m), 5,37 (2H, s), 5,71-5,83 (1H, m), 7,27-7,50 (7H, m), 8,01-8,10 (2H, m).

[340] [Esempio di produzione 148-3]

Benzil 4-(1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-2-ossopiperidin-4-il)benzoato

[Chemical Formula 193]



“chemical formula 193” = Formula chimica 193

Benzil 4-(2-ossopiperidin-4-il)benzoato descritto nell'Esempio di produzione 148-2 (1,3 g, 4,20 mmol) è stato dissolto in dimetilsolfossido (20 mL), quindi 50 - 72% di idruro di sodio oleoso (218 mg) è stato aggiunto a temperatura ambiente in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 1 ora. Successivamente, è stato aggiunto terz-butil(2-iodoetossi)dimetilsilano (1,92 g, 6,27 mmol) dissolto in dimetilsolfossido (10 mL) e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 20 ore. Una soluzione saturata di cloruro di ammonio acquosa e acetato di etile sono stati aggiunti alla miscela di

reazione a 0 °C per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile e lo strato organico combinato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice (n-eptano:acetato di etile = 10:1 - 1:2). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (920 mg, 47%).

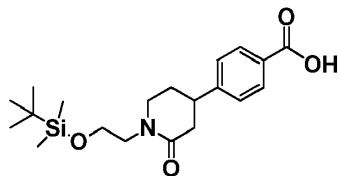
¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,06 (6H, d, J=1,8 Hz), 0,89 (9H, s), 1,87-2,03 (1H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J=17,4,11,2 Hz), 2,63-2,81 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,46-3,59 (4H, m), 3,82 (2H, t, J=5,3 Hz), 5,36 (2H, s), 7,27-7,50 (7H, m), 8,01-8,08 (2H, m).

[341] [Esempio di produzione 148-4]

Acido 4-(1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-2-

ossopiperidin-4-il)benzoico

[Chemical Formula 194]



“chemical formula 194” = Formula chimica 194

Benzil 4-(1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-2-ossopiperidin-4-il)benzoato descritto nell'Esempio di produzione 148-3 (920 mg, 1,97 mmol) è stato dissolto in metanolo (20 mL), quindi è stato aggiunto palladio-carbonio al 10% (contenuto d'acqua, 50%) (209 mg) e la miscela è stata miscelata sotto atmosfera di idrogeno per 3 ore.

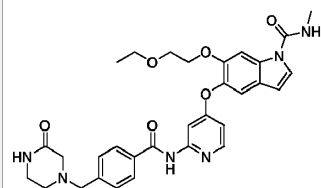
L'interno del sistema di reazione è stato sostituito con azoto, quindi il catalizzatore è stato filtrato con celite, e il risultato è stato lavato con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna di silice (n-eptano:acetato di etile = 2:1 - 0:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto per ottenere il composto del titolo (592 mg, 80%).

¹Spettro H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,07 (6H, d, J=1,5 Hz), 0,90 (9H, s), 1,96-2,02 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J=17,6,11,0 Hz), 2,72-2,80 (1H, m), 3,10-3,24 (1H, m), 3,47-3,60 (4H, m), 3,83 (2H, t, J=5,5 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,06 (2H, d, J=8,4 Hz).

[342] Secondo gli esempi da 1 a 33, il composto di esempio illustrato nella Tabella 16 è stato sintetizzato da 5-((2-amminopiridin-4-il)ossi)-6-(2-etossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio di produzione 24-8.

[343] [Tabella 16]

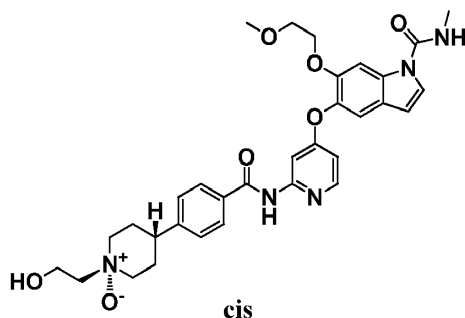
Esempio 149



[344] [Esempio 150]

5-((2-(((4-(cis-1-(2-idrossietil)-1-ossidopiperidin-4-il)fenil)carbonil)ammino)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 195]



“chemical formula 195” = Formula chimica 195

Acido 3-cloroperossibenzoico (229 mg, 0,864 mmol) (purezza: 65%) è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 22 (508 mg, 0,864 mmol) e diclorometano (25 mL) in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 30 minuti. Acetato di etile e una soluzione di solfato di sodio acquosa al 10% sono stati aggiunti alla miscela di reazione per la partizione. Lo strato acquoso è saturato con cloruro di sodio ed estratto utilizzando un solvente misto di acetato di etile, tetraidrofurano e metanolo. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato dissolto in metanolo e diclorometano e il risultato è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (cloroformio:metanolo = 49:1 - 4:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto e quindi il solido depositato è stato dissolto in acetato di etile, tetraidrofurano e metanolo. Il solido depositato è stato filtrato e lavato con acetato di etile per ottenere un filtrato. Il filtrato è

stato concentrato sotto vuoto (168 mg), sospeso in tetraidrofurano, acetato di etile e isopropanolo e il risultato è stato agitato a 60 °C per 20 minuti. Il risultato è stato raffreddato a temperatura ambiente e il solido depositato è stato filtrato e lavato con acetato di etile per ottenere un filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto (62,4 mg) e una parte del filtrato (10,4 mg) è stata purificata con una cromatografia su colonna ODS (0,5% di acido trifluoroacetico/acqua:acetonitrile = 37:13) per separarla in una forma cis (tempo di ritenzione = 73 - 75 min) e una forma trans (tempo di ritenzione = 65 - 67 min). A questi sono aggiunti tamponi e dopo l'estrazione con butanolo i solventi sono stati concentrati sotto vuoto e i risultati sono stati purificati con cromatografia su colonna ODS (metanolo:acqua = 1:9, acetonitrile:acqua = 1:9, successivamente eluiti con acetonitrile e metanolo) per ottenere la forma cis del composto del titolo (1,1 mg) come componente polare alto e una componente polare bassa dell'Esempio 151.

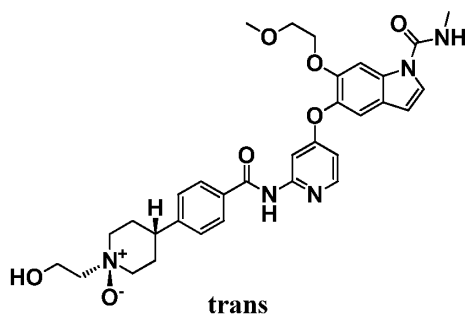
forma cis

¹Spettro H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,68 (2H, d, J=13,0 Hz), 2,32-2,63 (2H, m), 2,72-2,81 (1H, m), 2,85 (3H, d, J=4,2 Hz), 3,06-3,56 (11H, m), 3,86-3,97 (2H, m), 4,03-4,14 (2H, m), 6,63 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,67 (1H, dd, J=5,7, 2,4 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,45 (1H, s), 7,64-7,72 (1H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 7,93 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,08 (1H, s), 8,11-8,24 (2H,m), 10,65 (1H, s).

[345] [Esempio 151]

5-((2-(((4-(trans-1-(2-idrossietil)-1-ossidopiperidin-4-il)fenil)carbonil)ammino)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 196]



“chemical formula 196” = Formula chimica 196

La forma trans (1,3 mg) è stata ottenuta come componente polare basso dell'Esempio 150.

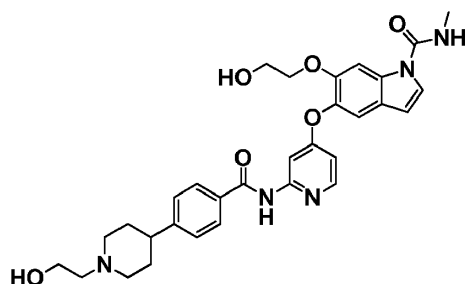
forma trans

¹Spettro H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,85-2,03 (4H, m), 2,85 (3H, d, J=4,2 Hz), 2,90-3,02 (1H, m), 3,05-3,63 (11H, m), 3,72-3,91 (2H, m), 3,99-4,18 (2H, m), 6,63 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,68 (1H, dd, J=5,8, 2,1 Hz), 7,34-7,53 (3H, m), 7,68 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,92 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,08 (1H, s), 8,12-8,25 (2H, m), 10,65 (1H, s).

[346] [Esempio 152]

6-(2-idrossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide

[Chemical Formula 197]



"chemical formula 197" = Formula chimica 197

Tribomuro di boro (2,55 mL, 2,55 mL) è stato aggiunto a una miscela di 5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-metossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide descritto nell'Esempio 22 (500 mg, 0,851 mmol) e diclorometano (5 mL) a 0 °C in atmosfera di azoto e la miscela è stata miscelata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e quindi sono stati aggiunti metanolo e una soluzione satura di bicarbonato di sodio per la partizione. Lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano, quindi gli strati organici sono stati combinati e il risultato è stato lavato con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo risultante è stato purificato con cromatografia a colonna su gel di silice NH (acetato di etile:metanolo = 1:0 - 5:1). La frazione risultante è stata concentrata sotto vuoto, e il solido risultante è stato lavato con diclorometano per ottenere il composto del titolo (97 mg, 20%).

¹Spettro H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,58-1,79 (4H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,41 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 2,85 (3H, d,

J=4,4 Hz), 2,97 (2H, d, J=11,7 Hz), 3,46-3,58 (4H, m), 3,96-4,01 (2H, m), 4,37 (1H, t, J=5,3 Hz), 4,72 (1H, t, J=5,5 Hz), 6,63 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,66 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,78 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,85-7,96 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,13-8,26 (2H, m), 10,65 (1H, brs).

[347] Gli spettri di massa (ESI-MS (m/z)) dei composti degli Esempi da 34 a 130, Esempio 132, Esempio 134, Esempi da 136 a 139, Esempio 141, Esempio 142, Esempio 144, Esempio 146, Esempio 147 ed Esempio 149 sono illustrati nelle tabelle 17 e 18.

[348] [Tabella 17]

Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)
Esempio 34	536[M+H] ⁺	Esempio 70	558[M+H] ⁺	Esempio 106	574[M+H] ⁺
Esempio 35	536[M+H] ⁺	Esempio 71	562[M+H] ⁺	Esempio 107	590[M+H] ⁺
Esempio 36	549[M+H] ⁺	Esempio 72	562[M+H] ⁺	Esempio 108	601[M+H] ⁺
Esempio 37	549[M+H] ⁺	Esempio 73	576[M+H] ⁺	Esempio 109	630[M+H] ⁺
Esempio 38	536[M+H] ⁺	Esempio 74	604[M+H] ⁺	Esempio 110	600[M+H] ⁺

Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)
Esempio 39	572[M+H] ⁺	Esempio 75	604[M+H] ⁺	Esempio 111	616[M+H] ⁺
Esempio 40	542[M+H] ⁺	Esempio 76	560[M+H] ⁺	Esempio 112	616[M+H] ⁺
Esempio 41	574[M+H] ⁺	Esempio 77	587[M+H] ⁺	Esempio 113	586[M+H] ⁺
Esempio 42	574[M+H] ⁺	Esempio 78	573[M+H] ⁺	Esempio 114	572[M+H] ⁺
Esempio 43	544[M+H] ⁺	Esempio 79	588[M+H] ⁺	Esempio 115	588[M+H] ⁺
Esempio 44	548[M+H] ⁺	Esempio 80	574[M+H] ⁺	Esempio 116	588[M+H] ⁺
Esempio 45	548[M+H] ⁺	Esempio 81	574[M+H] ⁺	Esempio 117	588[M+H] ⁺
Esempio 46	532[M+H] ⁺	Esempio 82	580[M+H] ⁺	Esempio 118	588[M+H] ⁺
Esempio 47	514[M+H] ⁺	Esempio 83	580[M+H] ⁺	Esempio 119	588[M+H] ⁺
Esempio	544[M+H] ⁺	Esempio	566[M+H] ⁺	Esempio	574[M+H] ⁺

Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)
48		84		120	
Esempio 49	500[M+H] ⁺	Esempio 85	566[M+H] ⁺	Esempio 121	574[M+H] ⁺
Esempio 50	530[M+H] ⁺	Esempio 86	580[M+H] ⁺	Esempio 122	588[M+H] ⁺
Esempio 51	530[M+H] ⁺	Esempio 87	530[M+H] ⁺	Esempio 123	572[M+H] ⁺
Esempio 52	516[M+H] ⁺	Esempio 88	558[M+H] ⁺	Esempio 124	558[M+H] ⁺
Esempio 53	516[M+H] ⁺	Esempio 89	544[M+H] ⁺	Esempio 125	616[M+H] ⁺
Esempio 54	558[M+H] ⁺	Esempio 90	602[M+H] ⁺	Esempio 126	616[M+H] ⁺
Esempio 55	573[M+H] ⁺	Esempio 91	602[M+H] ⁺	Esempio 127	600[M+H] ⁺
Esempio 56	544[M+H] ⁺	Esempio 92	572[M+H] ⁺	Esempio 128	602[M+H] ⁺
Esempio 57	514[M+H] ⁺	Esempio 93	574[M+H] ⁺	Esempio 129	586[M+H] ⁺

Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)
Esempio 58	586[M+H] ⁺	Esempio 94	601[M+H] ⁺	Esempio 130	572[M+H] ⁺
Esempio 59	556[M+H] ⁺	Esempio 95	602[M+H] ⁺	Esempio 132	597[M+H] ⁺
Esempio 60	572[M+H] ⁺	Esempio 96	588[M+H] ⁺	Esempio 134	558[M+H] ⁺
Esempio 61	572[M+H] ⁺	Esempio 97	588[M+H] ⁺	Esempio 136	528[M+H] ⁺
Esempio 62	583[M+H] ⁺	Esempio 98	594[M+H] ⁺	Esempio 137	498[M+H] ⁺
Esempio 63	558[M+H] ⁺	Esempio 99	594[M+H] ⁺	Esempio 138	512[M+H] ⁺
Esempio 64	528[M+H] ⁺	Esempio 100	580[M+H] ⁺	Esempio 139	526[M+H] ⁺
Esempio 65	544[M+H] ⁺	Esempio 101	594[M+H] ⁺	Esempio 141	542[M+H] ⁺
Esempio 66	586[M+H] ⁺	Esempio 102	544[M+H] ⁺	Esempio 142	558[M+H] ⁺

[349] [Tabella 18]

Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)	Esempio n.	ESI-MS (m/z)
Esempio 67	572[M+H] ⁺	Esempio 103	572[M+H] ⁺	Esempio 144	525[M+H] ⁺
Esempio 68	556[M+H] ⁺	Esempio 104	588[M+H] ⁺	Esempio 146	541[M+H] ⁺
Esempio 69	542[M+H] ⁺	Esempio 105	574[M+H] ⁺	Esempio 147	557[M+H] ⁺
				Esempio 149	587[M+H] ⁺

[350] [Esempi di test farmacologici]

1. Saggio FGFR1 chinasi

In questo saggio viene misurata l'attività inibitoria di una sostanza di test contro l'attività della tirosin chinasi della proteina FGFR1.

[351] Ad ogni pozzetto di una piastra bianca a 96 pozzetti a fondo piatto (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., MS-8496W), sono stati aggiunti 10 µl di una soluzione di proteina FGFR1 (Carna Biosciences, Inc., 08-133) diluita a 1 µg/ml con un tampone di analisi (20 mM HEPES-NaOH, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT e 5 mM MgCl₂), 10 µL di una soluzione tampone di analisi contenente substrato CSK-tide (Ana Spec Inc., 63843) in una concentrazione finale di 1000 nM e ATP (Promega Corporation, V9102) in una concentrazione finale di 58,3 µM

e 5 μ l di una sostanza di test diluita con il tampone di analisi e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 1 ora. Per la misurazione dell'attività della chinasi è stato utilizzato il saggio ADP-Glo (TM) Kinase Assay (Promega Corporation, V9102). Dopo la reazione, 25 μ L di reagente ADP-Glo sono stati aggiunti a ciascun pozzetto della piastra e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, la reazione della chinasi è stata interrotta e la restante ATP è stata esaurita. Il reagente di rilevamento della chinasi è stato ulteriormente aggiunto e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, in modo da causare la conversione da ADP a ATP, una reazione di accoppiamento luciferasi/luciferina e una reazione luminosa dall'ATP. La quantità di luminescenza in ogni pozzetto è stata misurata da Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) per la valutazione dell'attività enzimatica. Supponendo che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo la proteina chinasi senza aggiungere la sostanza di test fosse del 100% e che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo né la sostanza di test né la proteina chinasi fosse dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di quantità di luminescenza raggiunto in presenza della sostanza di test. Sulla base di questo rapporto di quantità di luminescenza, è stata calcolata la concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire l'attività della chinasi del 50% (cioè un valore IC_{50}) e i valori IC_{50} delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nelle tabelle 19, 20 e 21.

[352] <Dati dell'azione inibitoria della chinasi FGFR1 cell-free>

[Tabella 19]

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 1	9,8	Esempio 66	10,3
Esempio 2	10,1	Esempio 67	11,2
Esempio 3	7,9	Esempio 68	11,7
Esempio 4	7,2	Esempio 69	12,4
Esempio 5	12,0	Esempio 70	32,0
Esempio 6	11,0	Esempio 71	18,4
Esempio 7	11,6	Esempio 72	22,5
Esempio 8	13,2	Esempio 73	24,2
Esempio 9	30,0	Esempio 74	8,5
Esempio 10	37,7	Esempio 75	8,0
Esempio 11	18,0	Esempio 76	10,4
Esempio 12	19,9	Esempio 77	19,1
Esempio 13	31,2	Esempio 78	20,2
Esempio 14	10,9	Esempio 79	8,5
Esempio 15	12,5	Esempio 80	8,5
Esempio 16	11,5	Esempio 81	7,0

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 17	14,6	Esempio 82	6,4
Esempio 18	12,7	Esempio 83	10,2
Esempio 19	13,5	Esempio 84	8,6
Esempio 20	5,6	Esempio 85	6,7
Esempio 21	5,7	Esempio 86	6,5
Esempio 22	5,8	Esempio 87	7,1
Esempio 23	5,3	Esempio 88	6,7
Esempio 24	4,4	Esempio 89	5,7
Esempio 25	5,2	Esempio 90	7,0
Esempio 26	6,3	Esempio 91	5,0
Esempio 27	8,0	Esempio 92	5,4
Esempio 28	11,2	Esempio 93	14,9
Esempio 29	10,0	Esempio 94	10,6
Esempio 30	14,5	Esempio 95	5,7
Esempio 31	6,5	Esempio 96	11,0
Esempio 32	10,9	Esempio 97	7,2
Esempio 33	8,5	Esempio 98	6,6

[353] [Tabella 20]

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 34	12,3	Esempio 99	5,1
Esempio 35	10,8	Esempio 100	5,4
Esempio 36	11,2	Esempio 101	5,6
Esempio 37	10,9	Esempio 102	6,5
Esempio 38	10,5	Esempio 103	5,0
Esempio 39	7,9	Esempio 104	12,1
Esempio 40	8,9	Esempio 105	8,6
Esempio 41	10,6	Esempio 106	8,9
Esempio 42	13,0	Esempio 107	16,1
Esempio 43	12,5	Esempio 108	11,5
Esempio 44	22,8	Esempio 109	3,9
Esempio 45	26,5	Esempio 110	5,4
Esempio 46	24,1	Esempio 111	4,2
Esempio 47	12,8	Esempio 112	3,4
Esempio 48	12,1	Esempio 113	4,2
Esempio 49	11,7	Esempio 114	3,7
Esempio 50	32,3	Esempio 115	10,3
Esempio 51	18,3	Esempio 116	22,3

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 52	23,7	Esempio 117	10,7
Esempio 53	23,4	Esempio 118	7,0
Esempio 54	5,5	Esempio 119	11,5
Esempio 55	34,1	Esempio 120	16,6
Esempio 56	24,2	Esempio 121	16,1
Esempio 57	10,0	Esempio 122	17,9
Esempio 58	9,8	Esempio 123	8,9
Esempio 59	8,7	Esempio 124	8,5
Esempio 60	9,6	Esempio 125	5,2
Esempio 61	8,9	Esempio 126	6,4
Esempio 62	18,8	Esempio 127	7,1
Esempio 63	10,0	Esempio 128	6,1
Esempio 64	11,8	Esempio 129	7,0
Esempio 65	33,8	Esempio 130	6,2

[354] [Tabella 21]

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 131	18,1	Esempio 142	12,1
Esempio 132	44,5	Esempio 143	19,2

Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 133	9,0	Esempio 144	47,7
Esempio 134	12,0	Esempio 145	45,6
Esempio 135	12,3	Esempio 146	42,9
Esempio 136	34,2	Esempio 147	48,3
Esempio 137	17,5	Esempio 148	13,2
Esempio 138	10,9	Esempio 149	20,5
Esempio 139	15,7	Esempio 150	10,7
Esempio 141	49,1	Esempio 151	8,0
		Esempio 152	11,0

[355] 2. Saggio FGFR2 chinasi

In questo saggio viene misurata l'attività inibitoria di una sostanza di test contro l'attività della tirosin chinasi della proteina FGFR2.

[356] Ad ogni pozzetto di una piastra bianca a 96 pozzetti a fondo piatto (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., MS-8496W), sono stati aggiunti 10 µl di una soluzione di proteina FGFR2 (Carna Biosciences, Inc., 08-134) diluita a 1 µg/ml con un tampone di analisi (20 mM HEPES-NaOH, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT e 5 mM MgCl₂), 10 µL di una soluzione tampone di analisi contenente substrato CSK-tide (Ana Spec Inc., 63843) in una concentrazione finale di 1000 nM e ATP (Promega Corporation, V9102) in una concentrazione finale di 35 µM e

5 μ l di una sostanza di test diluita con il tampone di analisi e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 1 ora. Per la misurazione dell'attività della chinasi è stato utilizzato il saggio ADP-Glo (TM) Kinase Assay (Promega Corporation, V9102). Dopo la reazione, 25 μ L di reagente ADP-Glo sono stati aggiunti a ciascun pozzetto della piastra e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, la reazione della chinasi è stata interrotta e la restante ATP è stata esaurita. Il reagente di rilevamento della chinasi è stato ulteriormente aggiunto e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, in modo da causare la conversione da ADP a ATP, una reazione di accoppiamento luciferasi/luciferina e una reazione luminosa dall'ATP. La quantità di luminescenza in ogni pozzetto è stata misurata da Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) per la valutazione dell'attività enzimatica. Supponendo che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo la proteina chinasi senza aggiungere la sostanza di test fosse del 100% e che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo né la sostanza di test né la proteina chinasi fosse dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di quantità di luminescenza raggiunto in presenza della sostanza di test. Sulla base di questo rapporto di quantità di luminescenza, è stata calcolata la concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire l'attività della chinasi del 50% (cioè un valore IC_{50}) e i valori IC_{50} delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 22.

[357] <Dati dell'azione inibitoria della chinasi FGFR2 cell-free>

[Tabella 22]

Esempio n.	FGFR2 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	6,4
Esempio 21	5,1
Esempio 22	4,5

[358] 3. Saggio FGFR3 chinasi

In questo saggio viene misurata l'attività inibitoria di una sostanza di test contro l'attività della tirosin chinasi della proteina FGFR3.

[359] Ad ogni pozzetto di una piastra bianca a 96 pozzetti a fondo piatto (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., MS-8496W), sono stati aggiunti 10 µl di una soluzione di proteina FGFR3 (Carna Biosciences, Inc., 08-135) diluita a 1 µg/ml con un tampone di analisi (20 mM HEPES-NaOH, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT e 5 mM MgCl₂), 10 µL di una soluzione tampone di analisi contenente substrato CSK-tide (Ana Spec Inc., 63843) in una concentrazione finale di 1000 nM e ATP (Promega Corporation, V9102) in una concentrazione finale di 16,7 µM e 5 µl di una sostanza di test diluita con il tampone di analisi e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 2 ore. Per la misurazione dell'attività della chinasi è stato utilizzato il saggio ADP-Glo (TM) Kinase Assay (Promega Corporation, V9102). Dopo la reazione,

25 µL di reagente ADP-Glo sono stati aggiunti a ciascun pozzetto della piastra e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, la reazione della chinasi è stata interrotta e la restante ATP è stata esaurita. Il reagente di rilevamento della chinasi è stato ulteriormente aggiunto e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, in modo da causare la conversione da ADP a ATP, una reazione di accoppiamento luciferasi/luciferina e una reazione luminosa dall'ATP. La quantità di luminescenza in ogni pozzetto è stata misurata da Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) per la valutazione dell'attività enzimatica. Supponendo che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo la proteina chinasi senza aggiungere la sostanza di test fosse del 100% e che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo né la sostanza di test né la proteina chinasi fosse dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di quantità di luminescenza raggiunto in presenza della sostanza di test. Sulla base di questo rapporto di quantità di luminescenza, è stata calcolata la concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire l'attività della chinasi del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 23.

[360] <Dati dell'azione inibitoria della chinasi FGFR3 cell-free>

[Tabella 23]

Esempio n.	FGFR3 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	7,9

Esempio n.	FGFR3 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 21	6,0
Esempio 22	5,4

[361] 4. Saggio FGFR4 chinasi

In questo saggio viene misurata l'attività inibitoria di una sostanza di test contro l'attività della tirosin chinasi della proteina FGFR4.

[362] Ad ogni pozzetto di una piastra bianca a 96 pozzetti a fondo piatto (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., MS-8496W), sono stati aggiunti 10 µl di una soluzione di proteina FGFR4 (Carna Biosciences, Inc., 08-136) diluita a 1 µg/ml con un tampone di analisi (20 mM HEPES-NaOH, 0,01% Triton X-100, 2 mM DTT, 5 mM MgCl₂ e 2 mM MnCl₂), 10 µL di una soluzione tampone di analisi contenente substrato CSK-tide (Ana Spec Inc., 63843) in una concentrazione finale di 1000 nM e ATP (Promega Corporation, V9102) in una concentrazione finale di 75 µM e 5 µl di una sostanza di test diluita con il tampone di analisi e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 2 ore. Per la misurazione dell'attività della chinasi è stato utilizzato il saggio ADP-Glo (TM) Kinase Assay (Promega Corporation, V9102). Dopo la reazione, 25 µL di reagente ADP-Glo sono stati aggiunto a ciascun pozzetto della piastra e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, la reazione della chinasi è stata interrotta e la restante ATP è stata esaurita. Il reagente di rilevamento della chinasi è stato

ulteriormente aggiunto e la reazione è stata eseguita a temperatura ambiente per 40 minuti, in modo da causare la conversione da ADP a ATP, una reazione di accoppiamento luciferasi/luciferina e una reazione luminosa dall'ATP. La quantità di luminescenza in ogni pozzetto è stata misurata da Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) per la valutazione dell'attività enzimatica. Supponendo che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo la proteina chinasi senza aggiungere la sostanza di test fosse del 100% e che la quantità di luminescenza raggiunta aggiungendo né la sostanza di test né la proteina chinasi fosse dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di quantità di luminescenza raggiunto in presenza della sostanza di test. Sulla base di questo rapporto di quantità di luminescenza, è stata calcolata la concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire l'attività della chinasi del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 24.

[363] <Dati dell'azione inibitoria della chinasi FGFR4 cell-free>

[Tabella 24]

Esempio n.	FGFR4 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	651,1
Esempio 21	683,3
Esempio 22	644,5

[364] 5. Saggio di inibizione della crescita SNU-16

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane dello stomaco con amplificazione del gene FGFR2.

[365] È stato riportato che una linea di cellule del cancro dello stomaco umano SNC-16 (numero ATCC CRL-5974) ha l'amplificazione del gene FGFR2 (Cancer Res. 2008. 68: 2340-2348). Le cellule SNU-16 sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomicina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare SNU-16 regolata ad una concentrazione di 1×10^4 cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10% e il risultato è stato coltivato durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10% è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta senza aggiungere la sostanza di test sia del 100% e che

l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula sia dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nelle tabelle 25, 26 e 27.

[366] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita SNU-16>

[Tabella 25]

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 1	7,5	Esempio 66	16,1
Esempio 2	6,2	Esempio 67	17,6
Esempio 3	7,7	Esempio 68	20,0
Esempio 4	6,9	Esempio 69	17,5
Esempio 5	13,4	Esempio 70	22,4
Esempio 6	9,1	Esempio 71	17,0
Esempio 7	9,6	Esempio 72	17,1
Esempio 8	15,4	Esempio 73	17,4
Esempio 9	24,0	Esempio 74	8,4
Esempio 10	28,7	Esempio 75	7,3
Esempio 11	14,5	Esempio 76	7,5

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 12	13,0	Esempio 77	9,6
Esempio 13	10,9	Esempio 78	6,2
Esempio 14	9,5	Esempio 79	4,6
Esempio 15	9,7	Esempio 80	3,8
Esempio 16	12,2	Esempio 81	3,8
Esempio 17	17,7	Esempio 82	6,2
Esempio 18	13,9	Esempio 83	10,2
Esempio 19	14,1	Esempio 84	6,2
Esempio 20	7,5	Esempio 85	6,9
Esempio 21	4,2	Esempio 86	6,2
Esempio 22	3,0	Esempio 87	3,9
Esempio 23	6,5	Esempio 88	6,9
Esempio 24	6,2	Esempio 89	6,5
Esempio 25	3,8	Esempio 90	6,1
Esempio 26	5,6	Esempio 91	5,3
Esempio 27	6,2	Esempio 92	5,8
Esempio 28	7,3	Esempio 93	17,6
Esempio 29	8,8	Esempio 94	7,9

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 30	14,5	Esempio 95	5,1
Esempio 31	4,7	Esempio 96	6,4
Esempio 32	6,8	Esempio 97	3,6
Esempio 33	8,1	Esempio 98	6,3

[367] [Tabella 26]

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 34	14,0	Esempio 99	6,3
Esempio 35	9,8	Esempio 100	5,8
Esempio 36	11,0	Esempio 101	6,8
Esempio 37	9,4	Esempio 102	3,7
Esempio 38	8,0	Esempio 103	5,4
Esempio 39	7,8	Esempio 104	13,7
Esempio 40	8,3	Esempio 105	7,8
Esempio 41	9,3	Esempio 106	9,0
Esempio 42	14,1	Esempio 107	22,0
Esempio 43	11,8	Esempio 108	14,7
Esempio 44	16,3	Esempio 109	6,7
Esempio 45	15,5	Esempio 110	5,8

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 46	17,4	Esempio 111	5,1
Esempio 47	13,1	Esempio 112	3,8
Esempio 48	11,7	Esempio 113	5,7
Esempio 49	9,6	Esempio 114	4,7
Esempio 50	16,6	Esempio 115	11,4
Esempio 51	12,5	Esempio 116	22,6
Esempio 52	14,4	Esempio 117	16,6
Esempio 53	14,5	Esempio 118	8,6
Esempio 54	6,4	Esempio 119	11,9
Esempio 55	20,8	Esempio 120	16,7
Esempio 56	15,0	Esempio 121	14,9
Esempio 57	7,6	Esempio 122	11,3
Esempio 58	10,0	Esempio 123	8,5
Esempio 59	14,5	Esempio 124	8,9
Esempio 60	14,7	Esempio 125	7,2
Esempio 61	10,7	Esempio 126	6,6
Esempio 62	27,4	Esempio 127	7,1
Esempio 63	9,6	Esempio 128	6,4

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 64	10,3	Esempio 129	7,7
Esempio 65	23,6	Esempio 130	6,8

[368] [Tabella 27]

Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 131	17,9	Esempio 142	9,6
Esempio 132	48,6	Esempio 143	17,1
Esempio 133	7,1	Esempio 144	45,6
Esempio 134	16,2	Esempio 145	34,3
Esempio 135	17,9	Esempio 146	42,0
Esempio 136	44,8	Esempio 147	37,6
Esempio 137	18,7	Esempio 148	8,6
Esempio 138	17,2	Esempio 149	18,4
Esempio 139	18,2	Esempio 150	33,0
Esempio 141	24,8	Esempio 151	48,0
		Esempio 152	5,9

[369] 6. Saggio di inibizione della crescita HUVEC

In questo saggio viene misurata l'attività inibitoria di una sostanza di test contro la crescita di cellule endoteliali vascolari indotte da VEGF.

[370] Le cellule endoteliali della vena ombelicale umana normali (HUVEC) sono state isolate da un metodo riportato (Shin Seikagaku Jikken Koza "Saibo Baiyo Gijutsu" (New Lectures on Biochemical Experiments "Cell Culture Techniques" (in giapponese), p. 197-202). Le cellule sono state coltivate affinché fossero confluenti utilizzando un terreno EGM-2 (LONZA Inc., CC-3162) in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 100 µL di una sospensione cellulare HUVEC regolata ad una concentrazione di 1,5 x 10⁴ cellule/mL utilizzando un terreno EGM-2 contenente siero fetale bovino (PBS) al 2%: Cell Culture Technologies, CC3008-504) e il risultato è stato coltivato durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno successivo, una sostanza di test diluita con un terreno EGM-2 contenente EBS al 2% e 50 µL di VEGF (R&D Systems, 293-VE-010), che era stata regolata ad una concentrazione finale di 10 ng/mL utilizzando un terreno EGM-2 contenente FBS al 2% è stata aggiunta a ogni pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 20 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 3 o 4 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta senza aggiungere la sostanza di test ma con VEGF aggiunto sia del 100% e

che l'assorbanza raggiunta senza che sia aggiunta né la sostanza di test né VEGF sia dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. Sulla base del rapporto di assorbanza, è stata calcolata la concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita di HUVEC del 50% in presenza di VEGF (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nelle tabelle 28, 29 e 30.

[371] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita HUVEC>

[Tabella 28]

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 1	98,7	Esempio 66	203,4
Esempio 2	130,5	Esempio 67	223,3
Esempio 3	95,0	Esempio 68	255,6
Esempio 4	93,0	Esempio 69	214,2
Esempio 5	386,7	Esempio 70	609,9
Esempio 6	180,1	Esempio 71	647,8
Esempio 7	205,3	Esempio 72	681,4
Esempio 8	139,9	Esempio 73	702,8
Esempio 9	645,8	Esempio 74	198,0
Esempio 10	350,2	Esempio 75	211,1

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 11	131,5	Esempio 76	247,5
Esempio 12	141,2	Esempio 77	1029,4
Esempio 13	396,5	Esempio 78	835,4
Esempio 14	169,0	Esempio 79	88,5
Esempio 15	168,3	Esempio 80	181,5
Esempio 16	165,3	Esempio 81	126,2
Esempio 17	292,8	Esempio 82	263,7
Esempio 18	179,7	Esempio 83	309,5
Esempio 19	151,1	Esempio 84	255,3
Esempio 20	459,3	Esempio 85	235,3
Esempio 21	225,0	Esempio 86	250,3
Esempio 22	189,5	Esempio 87	259,4
Esempio 23	300,4	Esempio 88	357,8
Esempio 24	237,2	Esempio 89	416,2
Esempio 25	191,0	Esempio 90	203,1
Esempio 26	258,1	Esempio 91	191,1
Esempio 27	217,8	Esempio 92	182,2
Esempio 28	663,7	Esempio 93	886,9

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 29	600,1	Esempio 94	606,8
Esempio 30	565,5	Esempio 95	116,4
Esempio 31	186,3	Esempio 96	179,2
Esempio 32	203,3	Esempio 97	158,7
Esempio 33	273,6	Esempio 98	228,3

[372] [Tabella 29]

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 34	194,8	Esempio 99	224,4
Esempio 35	139,1	Esempio 100	207,1
Esempio 36	135,7	Esempio 101	181,6
Esempio 37	79,1	Esempio 102	226,4
Esempio 38	137,3	Esempio 103	295,5
Esempio 39	124,1	Esempio 104	599,6
Esempio 40	162,3	Esempio 105	687,3
Esempio 41	178,8	Esempio 106	726,4
Esempio 42	183,9	Esempio 107	906,7
Esempio 43	165,6	Esempio 108	362,8
Esempio 44	392,4	Esempio 109	186,5

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 45	379,4	Esempio 110	233,7
Esempio 46	402,3	Esempio 111	195,0
Esempio 47	174,0	Esempio 112	201,7
Esempio 48	77,8	Esempio 113	195,9
Esempio 49	162,8	Esempio 114	201,4
Esempio 50	393,6	Esempio 115	615,6
Esempio 51	410,1	Esempio 116	520,1
Esempio 52	388,3	Esempio 117	534,0
Esempio 53	400,6	Esempio 118	183,4
Esempio 54	86,7	Esempio 119	241,7
Esempio 55	201,4	Esempio 120	457,1
Esempio 56	96,8	Esempio 121	517,9
Esempio 57	126,9	Esempio 122	494,3
Esempio 58	251,6	Esempio 123	156,1
Esempio 59	252,7	Esempio 124	196,7
Esempio 60	178,1	Esempio 125	202,8
Esempio 61	181,9	Esempio 126	197,1
Esempio 62	222,9	Esempio 127	226,2

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 63	170,4	Esempio 128	216,7
Esempio 64	175,4	Esempio 129	248,5
Esempio 65	575,0	Esempio 130	253,8

[373] [Tabella 30]

Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	Esempio n.	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
Esempio 131	162,7	Esempio 142	96,4
Esempio 132	221,8	Esempio 143	336,3
Esempio 133	121,5	Esempio 144	855,5
Esempio 134	165,8	Esempio 145	719,8
Esempio 135	82,3	Esempio 146	657,1
Esempio 136	190,3	Esempio 147	828,7
Esempio 137	114,2	Esempio 148	203,4
Esempio 138	81,7	Esempio 149	882,9
Esempio 139	115,8	Esempio 150	1201,7
Esempio 141	383,2	Esempio 151	1438,2
		Esempio 152	126,2

[374] 7. Saggio di inibizione della crescita NCI-H1581

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane del polmone con amplificazione del gene FGFR1.

[375] È stato riportato che una linea di cellule tumorali umane del polmone di NCI-H1581 (numero ATCC CRL-5878) presenta l'amplificazione del gene di FGFR1 (PLoS One, 2011; 6: e20351, Sci Transl Med 2010; 2: 62ra93). Le cellule NCI-H1581 sono state coltivate in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10% e penicillina/streptomicina. Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare NCI-H1581 regolata ad una concentrazione di $1,3 \times 10^4$ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10% e il risultato è stato coltivato durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10% è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 2 o 3 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta senza aggiungere la sostanza di test sia del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente

alcuna cellula sia dello 0%, è stato ottenuto un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione di ogni sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 31.

[376] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita NCI-H1581>

[Tabella 31]

	NCI-H1581 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	8,5
Esempio 3	7,6
Esempio 4	9,4
Esempio 9	18,1
Esempio 16	18,4
Esempio 21	4,5
Esempio 22	4,4

[377] 8. Effetto antitumorale in un modello di topo avente SNU-16 impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare del cancro allo stomaco umana SNU-16, che era stata coltivata in un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10% e penicillina/streptomicina, sono state preparate in una concentrazione di 1×10^8 cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt

Solution (GIBCO #24020) e il risultato è stato miscelato con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) in un rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di 5×10^7 cellule/ml. La sospensione è stata impiantata in un volume di 100 μ L in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) da 6 a 7 settimane. Sette giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm^3) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween 80 per preparare una soluzione in una concentrazione di 10 volte e la soluzione così preparata è stata congelata per lo stoccaggio. Immediatamente prima dell'amministrazione, una soluzione di glucosio al 5% è stata aggiunta al fine di ottenere una soluzione di somministrazione finale (in cui il rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). Ogni campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 20 mL/kg una volta al giorno

ininterrottamente per 11 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 32.

[378] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nel modello avente SNU-16 impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 32]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C (%)
Esempio 2	6,25	51

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C (%)
	12,5	28
	25	18
Esempio 3	6,25	45
	12,5	27
	25	19
Esempio 4	6,25	40
	12,5	27
	25	15
Esempio 9	25	55
	50	39
	100	30
Esempio 16	6,25	39
	12,5	21
	25	15
Esempio 21	6,25	49
	12,5	26
	25	16
	50	7

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C (%)
Esempio 22	6,25	49
	12,5	26
	25	17
	50	18
Esempio 25	6,25	31
	12,5	23
	25	14
	50	12
Esempio 26	6,25	45
	12,5	36
	25	22
	50	27

[379] 9. Effetto antitumorale in un modello di topo avente NCI-H1581 impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare NCI-H1581 del polmone umano (ATCC numero CRL-5878), coltivate in un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomicina sono state preparate come sospensione cellulare in una concentrazione di 1×10^8 cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt Solution (GIBCO #24020). Inoltre, la sospensione risultante è stata miscelata con MATRIGEL in un

rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di 5×10^7 cellule/mL. La sospensione cellulare è stata impiantata in un volume di 100 μ L in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) da 6 a 7 settimane. Dieci-undici giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm^3) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi nudi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween 80 per preparare una soluzione di stoccaggio in una concentrazione di 10 volte di un campione di valutazione e la soluzione così preparata è stata congelata per lo stoccaggio fino all'uso. Immediatamente prima della somministrazione, la soluzione di stoccaggio è stata diluita con una soluzione al 5% di glucosio per ottenere un campione di valutazione (in cui un rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e soluzione di glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). In un gruppo di somministrazione della sostanza di test, il campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 0,4 mL per 20 g del peso una volta al giorno

ininterrottamente per 11 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 33.

[380] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nel modello avente NCI-H1581 impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 33]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C (%)
Esempio 2	6,25	36

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C (%)
	12,5	19
	25	11
Esempio 16	6,25	50
	12,5	25
	25	15
Esempio 21	6,25	36
	12,5	18
	25	10
	50	6
Esempio 22	6,25	46
	12,5	21
	25	13
	50	8

[381] 10. Saggio di inibizione della crescita AN3CA

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane dell'endometrio che esprimono FGFR2 variante N549K.

[382] È stato riportato che una linea cellulare di cancro dell'endometrio umano AN3CA (ATCC Numero HTB-111) esprime FGFR2 variante N549K (Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:8713-

8717). Le cellule AN3CA sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomicina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare AN3CA regolata ad una concentrazione di 1,3 x 10⁴ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomicina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10%, penicillina e streptomicina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore

IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 34.

[383] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita AN3CA>

[Tabella 34]

Esempio n.	AN3CA (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	25,1
Esempio 21	24,6
Esempio 22	11,0

[384] 11. Saggio di inibizione della crescita MFE296

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane dell'endometrio che esprimono FGFR2 variante N549K.

[385] È stato riportato che una linea cellulare di cancro dell'endometrio umano MFE296 (DSMZ Numero ACC-419) esprime FGFR2 variante N549K (Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:8713-8717). Le cellule MFE296 sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomycin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare MFE296 regolata ad una concentrazione di 1,3 x

10⁴ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10%, penicillina e streptomina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 35.

[386] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita MFE296>

[Tabella 35]

Esempio n.	MFE296 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	10,4

Esempio n.	MFE296 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 21	8,8
Esempio 22	12,2

[387] 12. Saggio di inibizione della crescita MFE280

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane dell'endometrio che esprimono FGFR2 variante S252W.

[388] È stato riportato che una linea cellulare di cancro dell'endometrio umano MFE280 (DMSZ Numero ACC-410) esprime FGFR2 variante S252W (Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:8713-8717). Le cellule MFE280 sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare MFE280 regolata ad una concentrazione di 3,3 x 10⁴ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10%, penicillina e streptomina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5%

di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 36.

[389] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita MFE280>

[Tabella 36]

Esempio n.	MFE280 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	44,1
Esempio 21	27,6
Esempio 22	17,1

[390] 13. Effetto antitumorale in un modello di topo avente AN3CA impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare AN3CA dell'endometrio umano (ATCC numero HTB-111), coltivate in un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomicina sono state preparate come sospensione cellulare in una concentrazione di 1×10^8 cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt Solution (GIBCO #24020). La sospensione cellulare risultante è stata miscelata con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) in un rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di 5×10^7 cellule/mL. La sospensione cellulare è stata impiantata in un volume di 100 μ L in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) di 7 settimane. Undici giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm^3) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi nudi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween 80 per preparare una soluzione di stoccaggio in una concentrazione di 10 volte di un campione di valutazione e la soluzione così preparata è

stata congelata per lo stoccaggio fino all'uso. Immediatamente prima della somministrazione, la soluzione di stoccaggio è stata diluita con una soluzione al 5% di glucosio per ottenere un campione di valutazione (in cui un rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e soluzione di glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). In un gruppo di somministrazione della sostanza di test, il campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 0,4 mL per 20 g del peso una volta al giorno ininterrottamente per 14 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo

di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 37.

[391] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nei topi nel modello avente AN3CA impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 37]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C(%)
Esempio 22	6,25	29
	12,5	11
	25	4
	50	2

[392] 14. Effetto antitumorale in un modello di topo avente MFE296 impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare MFE296 dell'endometrio umano (DSMZ numero ACC-419), coltivate in un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina sono state preparate come sospensione cellulare in una concentrazione di 1×10^8 cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt Solution (GIBCO #24020). La sospensione cellulare risultante è stata miscelata con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) in un rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di 5×10^7 cellule/mL. La sospensione cellulare è stata impiantata in un volume di 100 μ L in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) di 7 settimane. Dodici

giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm^3) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi nudi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween 80 per preparare una soluzione di stoccaggio in una concentrazione di 10 volte di un campione di valutazione e la soluzione così preparata è stata congelata per lo stoccaggio fino all'uso. Immediatamente prima della somministrazione, la soluzione di stoccaggio è stata diluita con una soluzione al 5% di glucosio per ottenere un campione di valutazione (in cui un rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e soluzione di glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). In un gruppo di somministrazione della sostanza di test, il campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 0,4 mL per 20 g del peso una volta al giorno ininterrottamente per 14 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 38.

[393] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nei topi nel modello avente MFE296 impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 38]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C(%)
Esempio 22	6,25	91
	12,5	85
	25	60
	50	54

[394] 15. Effetto antitumorale in un modello di topo avente MFE280 impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare MFE280 dell'endometrio umano (DMSZ numero ACC-410), coltivate in un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina sono state preparate come sospensione cellulare in una concentrazione di $4,7 \times 10^7$ cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt Solution (GIBCO #24020). La sospensione cellulare risultante è stata miscelata con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) in un rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di $2,4 \times 10^7$ cellule/mL. La sospensione cellulare è stata impiantata in un volume di 100 μ L in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) di 7 settimane. Trentacinque giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm^3) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi nudi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween

80 per preparare una soluzione di stoccaggio in una concentrazione di 10 volte di un campione di valutazione e la soluzione così preparata è stata congelata per lo stoccaggio fino all'uso. Immediatamente prima della somministrazione, la soluzione di stoccaggio è stata diluita con una soluzione al 5% di glucosio per ottenere un campione di valutazione (in cui un rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e soluzione di glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). In un gruppo di somministrazione della sostanza di test, il campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 0,4 mL per 20 g del peso una volta al giorno ininterrottamente per 14 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la

somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 39.

[395] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nei topi nel modello avente MFE280 impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 39]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C(%)
Esempio 22	6,25	72
	12,5	57
	25	31
	50	11

[396] 16. Saggio di inibizione della crescita RT112/84

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane della vescica che esprimono la proteina fusione FGFR3-TACC3.

[397] Le cellule di una linea cellulare RT112/84 di un cancro della vescica umano (ECACC numero EC85061106-F0) sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare RT112/84 regolata ad una

concentrazione di $1,3 \times 10^4$ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10%, penicillina e streptomina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Pertanto, all'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto di una sospensione cellulare contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 40.

[398] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita RT112/84>

[Tabella 40]

Esempio n.	RT 112/84 (IC ₅₀ (nM))
------------	-----------------------------------

Esempio n.	RT 112/84 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 2	42,3
Esempio 21	19,4
Esempio 22	19,0

[399] 17. Saggio di inibizione della crescita SW780

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane della vescica che esprimono la proteina fusione FGFR3-BAIAP2L1.

[400] È stato riportato che una linea di cellule tumorali della vescica umane SW780 (numero ATCC CRL-2169) esprime la proteina di fusione FGFR3-BAIAP2L1 (Hum Mol Genet. 2013, 22:795-803). Le cellule SW780 sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomicina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare SW780 regolata ad una concentrazione di $2,6 \times 10^4$ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 1%, penicillina e streptomicina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 1%, penicillina e streptomicina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato

coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 41.

[401] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita SW780>

[Tabella 41]

Esempio n.	SW780 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 22	20,3

[402] 18. Saggio di inibizione della crescita RT4

In questo saggio viene misurata l'attività di inibizione della crescita di una sostanza di test in una linea di cellule tumorali umane della vescica che esprimono la proteina fusione FGFR3-TACC3.

[403] È stato riportato che una linea di cellule tumorali della vescica umane RT4 (numero ATCC HTB-2) esprime la proteina di fusione FGFR3-TACC3 (Hum Mol Genet. 2013, 22:795-803). Le cellule RT4 sono state coltivate in un incubatore al 5% CO₂ (37 °C) utilizzando un terreno RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) contenente il 10% di FBS e penicillina/streptomicina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191). Ad ogni pozzetto di una piastra da 96 pozzetti (Becton, Dickinson e Company, 35-3075), sono stati aggiunti 150 µL di una sospensione cellulare RT4 regolata ad una concentrazione di $2,6 \times 10^4$ cellule/mL utilizzando un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomicina e le cellule sono state coltivate durante la notte in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). Il giorno seguente, 50 µL di una sostanza di test diluiti con un terreno RPMI-1640 contenente PBS al 10%, penicillina e streptomicina è stato aggiunto a ciascun pozzetto e il risultato è stato coltivato per 3 giorni in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C). All'interno di ciascun pozzetto sono stati aggiunti 10 µL di un kit di conteggio delle cellule 8 (Dojindo Laboratories, CK04) e il risultato è stato coltivato per 1 o 2 ore in un incubatore al 5% di CO₂ (37 °C) per causare una reazione a colori. ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.) è stato utilizzato per misurare l'assorbanza a 450 nm. Supponendo che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto contenente le cellule ma non contenente la sostanza di test fosse del 100% e che l'assorbanza raggiunta in un pozzetto non contenente alcuna cellula fosse dello 0%, si ottiene un

rapporto di assorbanza raggiunto in presenza della sostanza di test. La concentrazione della sostanza di test necessaria per inibire la crescita cellulare del 50% (cioè un valore IC₅₀) e i valori IC₅₀ delle rispettive sostanze di prova così calcolati sono mostrati nella Tabella 42.

[404] <Dati di valutazione dell'azione di inibizione della crescita RT4>

[Tabella 42]

Esempio n.	RT4 (IC ₅₀ (nM))
Esempio 22	16,4

[405] 19. Effetto antitumorale in un modello di topo avente RT112/84 impiantato per via sottocutanea

Le cellule di una linea cellulare RT112/84 umano (ECACC numero EC85061106-F0), coltivate in un terreno RPMI-1640 contenente FBS al 10%, penicillina e streptomina sono state preparate come sospensione cellulare in una concentrazione di 1×10^8 cellule/mL utilizzando Hanks' Balanced Salt Solution (GIBCO #24020). La sospensione risultante è stata miscelata con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) in un rapporto di 1:1 per preparare una sospensione cellulare in una concentrazione di 5×10^7 cellule/mL. La sospensione cellulare è stata impiantata in un volume di 100 µL in una parte sottocutanea di un fianco destro di ciascuno dei topi nude (BALB/cAJcl-nu/nu, femmina, Clea Japan Inc.) di 7 settimane. Dieci giorni dopo l'impianto, il diametro più corto e il diametro più lungo di un tumore così provocati in ciascun topo sono stati misurati utilizzando una

pinza digitale elettronica (pinza Digimatic TM, Mitutoyo Corporation), per calcolare il volume del tumore conformemente alla seguente formula di calcolo:

Volume del tumore (mm³) = diametro più lungo (mm) x diametro più breve (mm) x diametro più breve (mm)/2

Sulla base dei volumi di tumori ottenuti il primo giorno di somministrazione, i topi nudi sono stati raggruppati in modo tale che le medie dei volumi tumorali fossero sostanzialmente uguali tra i gruppi. Ogni sostanza di test è stata dissolta in DMSO, è stato aggiunto Tween 80 per preparare una soluzione di stoccaggio in una concentrazione di 10 volte di un campione di valutazione e la soluzione così preparata è stata congelata per lo stoccaggio fino all'uso. Immediatamente prima della somministrazione, la soluzione di stoccaggio è stata diluita con una soluzione al 5% di glucosio per ottenere un campione di valutazione (in cui un rapporto in % tra DMSO, Tween 80 e soluzione di glucosio al 5% fosse 3,5:6,5:90). In un gruppo di somministrazione della sostanza di test, il campione di valutazione è stato somministrato oralmente ad una dose di 0,4 mL per 20 g del peso una volta al giorno ininterrottamente per 14 giorni e in un gruppo di controllo è stato somministrato un solvente di somministrazione per via orale alle stesse condizioni. Incidentalmente, l'esperimento è stato condotto su gruppi costituito ciascuno da 5 topi.

Per ciascuno dei gruppi di controllo e dei gruppi di somministrazione della sostanza di test, è stato calcolato un rapporto

del peso misurato il giorno finale con il peso misurato il primo giorno (peso corporeo relativo: RBW). Se un rapporto dell'RBW del gruppo di somministrazione della sostanza di test/l'RBW del gruppo di controllo è pari a 0,9 o più, il gruppo corrispondente di somministrazione della sostanza di test è stato determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza. Nel gruppo di somministrazione della sostanza di test così determinato come un gruppo che può essere sottoposto a somministrazione in sicurezza, è stato calcolato un rapporto tra il volume tumorale raggiunto dopo la somministrazione della sostanza di test e il volume tumorale del gruppo di controllo ottenuto il giorno finale (T/C) (%), e tali rapporti delle rispettive sostanze di test così calcolati sono riportati nella Tabella 43.

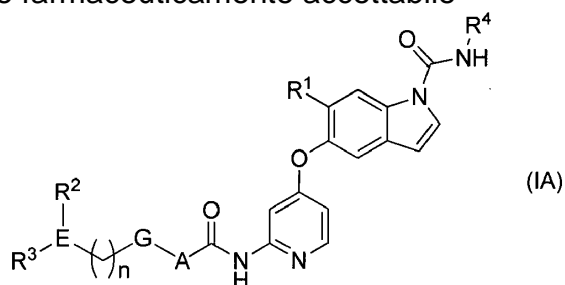
[406] <Dati della valutazione dell'effetto antitumorale nei topi nel modello avente RT112/84 impiantato per via sottocutanea>

[Tabella 43]

Esempio n.	Dose (mg/kg)	T/C(%)
Esempio 22	25	62
	50	33

RIVENDICAZIONI

1. Composto rappresentato dalla seguente formula (IA) o un suo sale farmaceuticamente accettabile



in cui

n rappresenta da 0 a 2;

A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene;

G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂-;

E rappresenta un eterociclo non aromatico contenente azoto C₃₋₅;

R¹ rappresenta un gruppo ciano, un gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo di-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo C₂₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₂₋₆ acile eventualmente sostituito da un

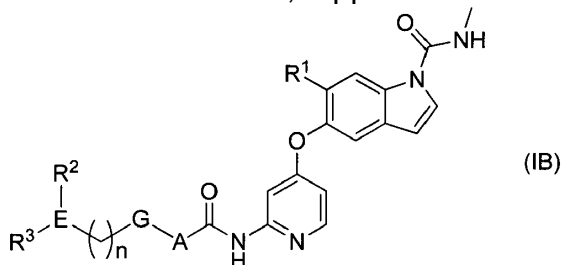
sostituente scelto tra un gruppo S descritto di seguito, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno oppure un gruppo C₃₋₅eterociclico non aromatico contenente azoto;

R³ rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo osso, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R⁴ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alchile, a condizione che quando E rappresenta un anello azetidino e R² o R³ è presente su un atomo di azoto sull'anello azetidino, R² o R³ non rappresenta un atomo di idrogeno; e

il gruppo S rappresenta un gruppo costituito da un gruppo idrossile, un gruppo mono-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo di-C₁₋₆ alchilammino, un gruppo C₁₋₆ alcossi e un gruppo C₃₋₅ eterociclico non aromatico contenente azoto.

2. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, rappresentato dalla seguente formula (IB):



in cui

n rappresenta da 0 a 2;

A rappresenta un gruppo C₆₋₁₀ arilene o un gruppo C₃₋₅ eteroarilene;

G rappresenta un legame singolo, un atomo di ossigeno o -CH₂;

E rappresenta un eterociclo non aromatico contenente azoto C₃₋₅;

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo idrossile o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno;

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁₋₆ alchile idrossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno o un gruppo C₃₋₅ eterociclico non aromatico contenente azoto; e

R³ rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo osso, un gruppo C₁₋₆ alchile eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, oppure un gruppo C₁₋₆ alcossi eventualmente sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, a condizione che quando E rappresenta un anello azetidinicco e R² o R³ è presente su un atomo di azoto sull'anello azetidinicco, R² o R³ non rappresenta un atomo di idrogeno.

3. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui A rappresenta un gruppo arilene C₆₋₁₀.

4. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo uno qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui G rappresenta un legame singolo o un atomo di ossigeno.

5. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui

A rappresenta un gruppo fenilene, un gruppo tienilene, un gruppo pirazolilene o un gruppo piridilene; e

E rappresenta un anello azetidnico, un anello pirrolidinico, un anello piperidinico o un anello piperazinico

o in cui

A rappresenta un gruppo fenilene; e

E rappresenta un anello azetidnico o un anello piperidinico.

o in cui

A rappresenta un gruppo fenilene; e

E rappresenta un anello piperidinico.

6. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 5, in cui

n rappresenta 0; e

G rappresenta un legame singolo.

7. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi o un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi;

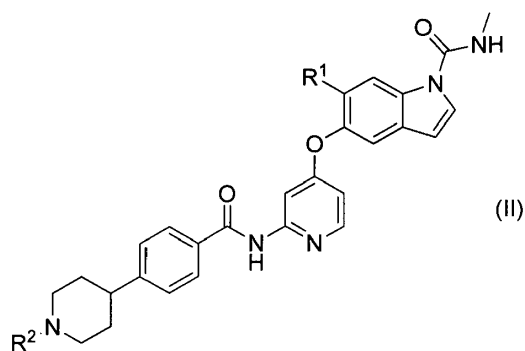
R^2 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo idrossile, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{1-6} alchile idrossi; e

R^3 rappresenta un atomo di idrogeno.

8. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui R^1 rappresenta un gruppo C_{1-6} alcossi C_{1-6} alcossi.

9. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1 o 2, rappresentato dalla seguente formula

(II):

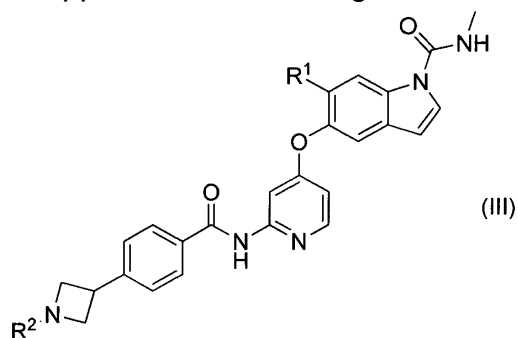


in cui

R^1 rappresenta un gruppo C_{1-6} alcossi C_{1-6} alcossi; e

R^2 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C_{1-6} alchile o un gruppo C_{2-6} alchile idrossi

o rappresentato dalla seguente formula (III):



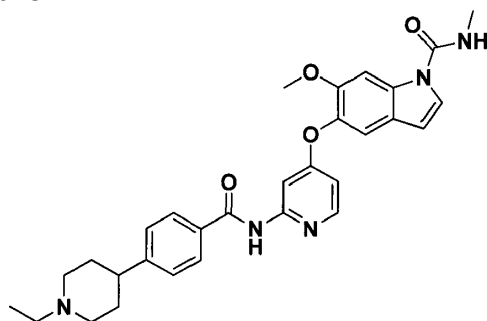
in cui

R¹ rappresenta un gruppo C₁₋₆ alcossi C₁₋₆ alcossi; e

R² rappresenta un gruppo C₁₋₆ alchile o un gruppo C₂₋₆ alchile idrossi.

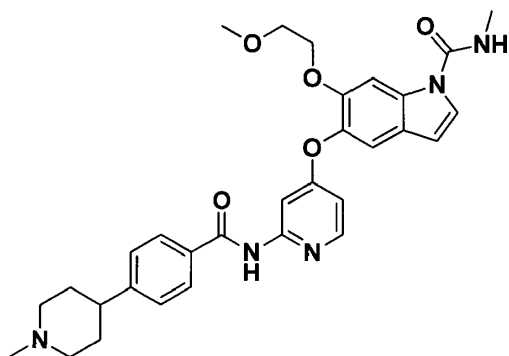
10. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è

5-((2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-metossi-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



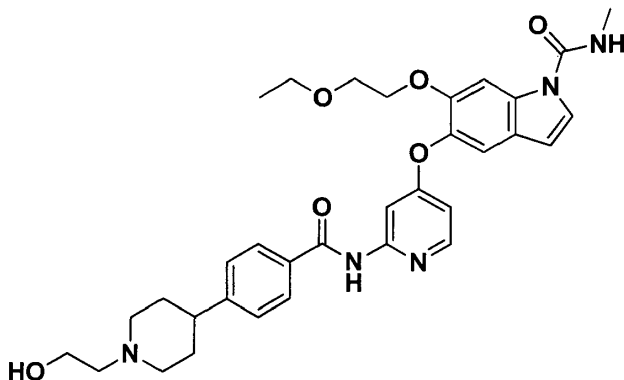
o

6-(2-metossietossi)-N-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-1H-indolo-1-carbossammide rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



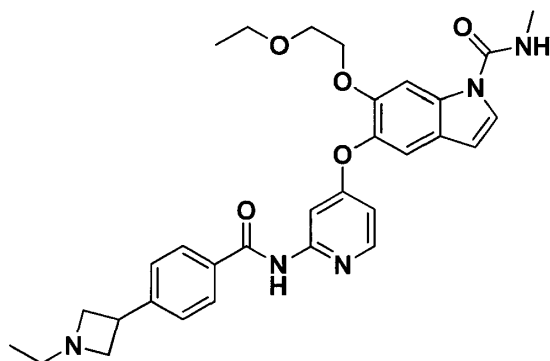
o

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
 rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale
 farmaceuticamente accettabile:



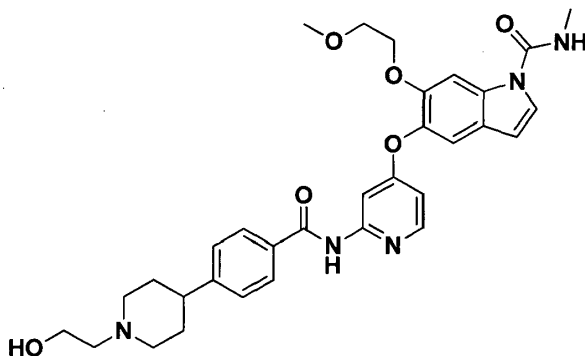
o

6-(2-etossietossi)-5-((2-(4-(1-etilazetidid-3-il)benzamide)piridin-4-il)ossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide
 rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale
 farmaceuticamente accettabile:



11. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è

5-((2-(4-(1-(2-idrossietil)piperidin-4-il)benzammide)piridin-4-il)ossi)-6-(2-met-ossietossi)-N-metil-1H-indolo-1-carbossammide rappresentato dalla seguente formula strutturale o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



12. Composizione farmaceutica comprendente il composto o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11.

13. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso come agente terapeutico.

14. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso in un metodo per il trattamento del cancro allo stomaco, del carcinoma del polmone non a piccole cellule, del cancro della vescica o del cancro dell'endometrio.

15. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso in un metodo per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule.

16. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso in un metodo per il trattamento del carcinoma polmonare a cellule squamose.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.