

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3140303

DAL TITOLO:

"COMPOSTI DI IMIDAZO[4,5-C]CHINOLIN-2-ONE E LORO UTILIZZO
NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO"

*** **

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

La descrizione in generale si riferisce ai composti di imidazo[4,5-c]chinolin-2-one sostituiti e ai loro sali farmaceuticamente accettabili. Questi composti e i loro sali farmaceuticamente accettabili modulano selettivamente la chinasi atassia telangiectasia mutata ("ATM") e la descrizione pertanto si riferisce anche all'utilizzo di tali composti e loro sali per trattare o prevenire una malattia mediata dalla chinasi ATM, tra cui il cancro. La descrizione si riferisce inoltre a forme cristalline di composti di imidazo[4,5-c]chinolin-2-one sostituiti e loro sali farmaceuticamente accettabili; composizioni farmaceutiche che comprendono tali composti e sali; kit che comprendono tali composti e sali; metodi di fabbricazione di tali composti e sali; intermedi utili nella fabbricazione di tali composti e sali; e ai metodi di trattamento della malattia mediata dalla chinasi ATM, tra cui il cancro, utilizzando tali composti e sali.

STATO DELL'ARTE

La chinasi ATM è una serina treonina chinasi originariamente identificata come il prodotto del gene mutato in atassia telangiectasia.

L'ataxia telangiectasia si trova sul cromosoma umano 11q22-23 e codifica per una grande proteina di circa 350 kDa, che è caratterizzata dalla presenza di un dominio serina/treonina chinasi fosfatidilinositolo ("PI") 3-chinasi-simile fiancheggiato dai domini FRAP-ATM-TRAP e FATC che modulano l'attività e la funzione della chinasi ATM. La chinasi ATM è stata identificata come uno dei principali attori della risposta al danno al DNA indotta dalle rotture a doppio filamento. Funziona principalmente nelle transizioni del ciclo cellulare S/G2/M e nelle forcelle di replicazione collassate per dare inizio ai checkpoint del ciclo cellulare, la modificazione della cromatina, la riparazione HR e le cascate di segnalazione pro-sopravvivenza al fine di mantenere l'integrità cellulare dopo il danno al DNA (Lavin, **2008**).

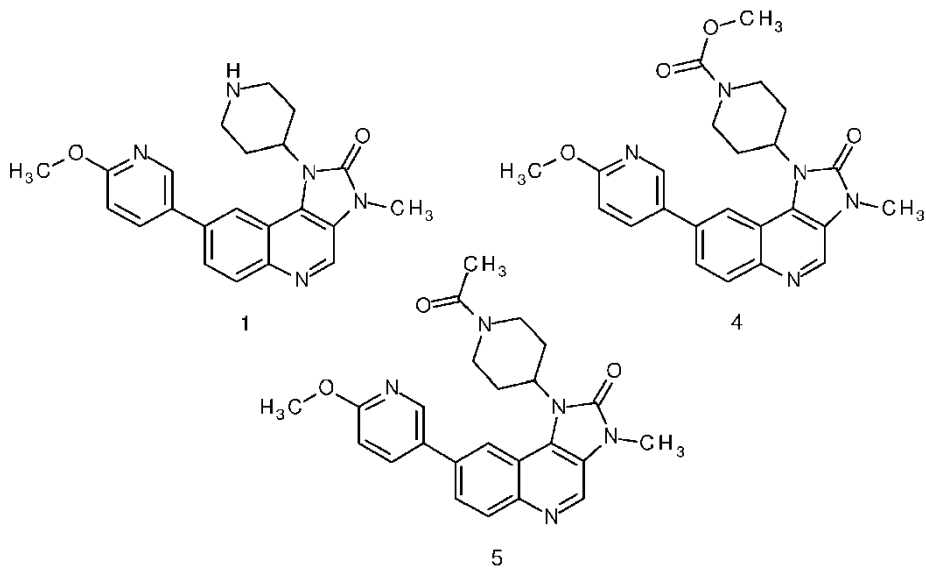
La segnalazione della chinasi ATM può essere ampiamente suddivisa in due categorie: una via canonica, che segnala insieme al complesso Mre11-Rad50-NBS1 dalle rotture a doppio filamento e attiva il checkpoint da danno al DNA, e diverse modalità di attivazione non canoniche, che sono attivate da altre forme di stress cellulare (Cremona *et al.*, **2013**).

La chinasi ATM viene attivata rapidamente e fortemente in risposta alle rotture a doppio filamento ed è in grado di fosforilare oltre 800 substrati (Matsuoka *et al.*, **2007**), coordinando vie multiple di risposta allo stress (Kurz e Lees Miller, **2004**). La chinasi ATM è presente prevalentemente nel nucleo della cellula in una forma omodimerica inattiva ma si autofosforila su Ser1981 in seguito al

rilevamento di una rottura a doppio filamento del DNA (via canonica), che porta alla dissociazione ad un monomero con attività chinastica completa (Bakkenist *et al.*, **2003**). Questo è un evento di attivazione critico, e ATM fosfo-Ser1981 è quindi sia un biomarcatore farmacodinamico diretto che di selezione del paziente per la dipendenza della via tumorale.

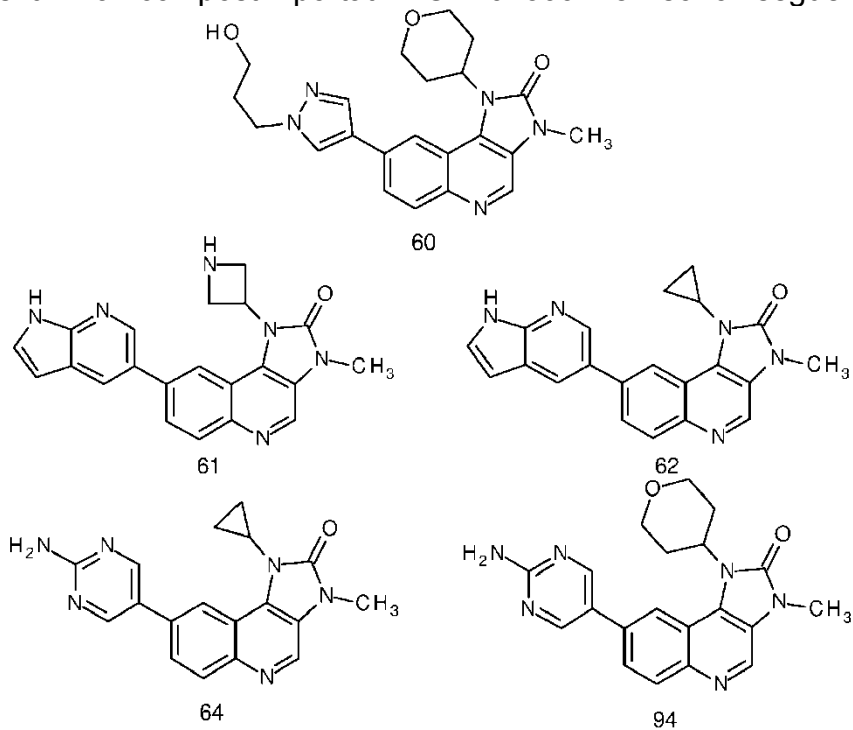
La chinasi ATM risponde alle rotture a doppio filamento dirette causate dai comuni trattamenti anticancro come radiazioni ionizzanti e inibitori della topoisomerasi II (doxorubicina, etoposide) ma anche inibitori della topoisomerasi-I (per esempio irinotecan e topotecan) attraverso la conversione da rottura a singolo filamento a rottura doppio filamento durante la replicazione. L'inibizione della chinasi ATM può potenziare l'attività di qualunque di questi agenti e, di conseguenza, gli inibitori della chinasi ATM dovrebbero essere utili nel trattamento del cancro, per esempio come partner di combinazione razionali per le terapie esistenti.

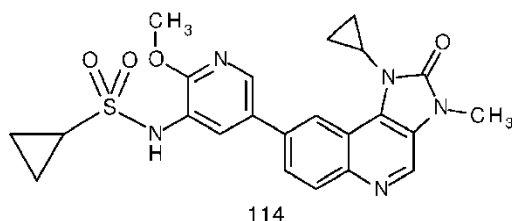
CN102372711A riporta alcuni composti di imidazo[4,5-c]chinolin-2-one che sono menzionati per essere inibitori duali della PI 3-chinasi α e della chinasi bersaglio della rapamicina nei mammiferi ("mTOR"). Tra i composti riportati in CN102372711A sono i seguenti:



Alcuni composti riportati in CN102372711A

CN102399218A riporta alcuni composti di imidazo[4,5-c]chinolin-2-one che sono menzionati per essere inibitori della PI 3-chinasi α . Tra i composti riportati in CN102399218A sono i seguenti:





Alcuni composti riportati in CN102399218A

Mentre i composti o CN102372711A e CN102399218A sono riportati possedere attività verso la PI 3-chinasi α e in alcuni casi la chinasi mTOR, rimane la necessità di sviluppare nuovi composti che siano più efficaci verso diversi enzimi chinasi, come la chinasi ATM. Esiste inoltre la necessità di nuovi composti che agiscano verso determinati enzimi chinasi, come la chinasi ATM, in modo altamente selettivo (ossia modulando ATM in modo più efficace rispetto ad altri bersagli biologici).

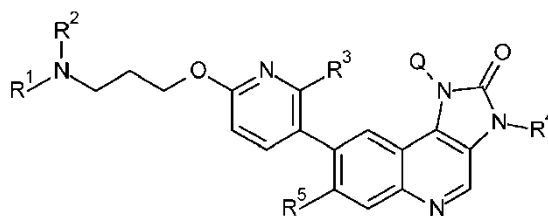
Come dimostrato altrove nella descrizione (ad esempio nei saggi basati su cellule descritti nella sezione sperimentale), i composti della presente descrizione generalmente possiedono attività inibitoria della chinasi ATM molto potente, ma un'attività molto meno potente verso altri enzimi tirosin-chinasi, come PI 3-chinasi α , chinasi mTOR e protein chinasi atassia telangiectasia e Rad3-correlata ("ATR"). Come tali, i composti della presente descrizione non solo inibiscono la chinasi ATM, ma possono essere considerati inibitori altamente selettivi della chinasi ATM.

Come risultato della loro natura altamente selettiva, i composti della presente descrizione dovrebbero essere particolarmente utili nel trattamento di malattie in cui è implicata la chinasi ATM (per esempio

nel trattamento del cancro), ma dove è desiderabile minimizzare gli effetti o la tossicità off-target che potrebbero insorgere a causa dell'inibizione di altri enzimi tirosin-chinasici, come la classe PI 3-chinasi α , chinasi mTOR e chinasi ATR.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

In breve, questa descrizione descrive, in parte, un composto di Formula **(I)**:



(I)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofurano o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile;

R¹ è metile;

R² è idrogeno o metile; o **R**¹ e **R**² insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinico o piperidinico;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R⁵ è idrogeno o fluoro.

Questa descrizione descrive anche, in parte, una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)**, o un suo sale

farmaceuticamente accettabile, e almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile.

Questa descrizione descrive anche, in parte, un composto di formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo in terapia.

Questa descrizione descrive anche, in parte, un composto di formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

Questa descrizione descrive anche, in parte, un composto di formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento del cancro.

Questa descrizione descrive anche, in parte, un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: Pattern di Diffrazione di raggi X su polveri della Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one.

Figura 2: Termogramma DSC della Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one.

Figura 3: Inibizione della crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one (Esempio 2) in combinazione con Irinotecan.

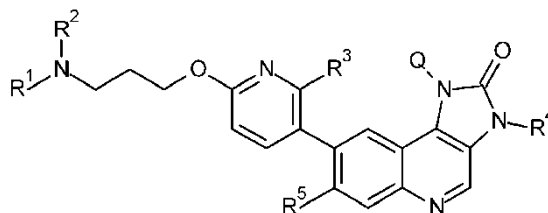
Figura 4: Inibizione della crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (Esempio 1) in combinazione con Irinotecan.

Figura 5: Inibizione della crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (Esempio 1) in combinazione con Olaparib.

DESCRIZIONE DI FORME DI REALIZZAZIONE ILLUSTRATIVE

Molte forme di realizzazione dell'invenzione sono dettagliate in tutta la descrizione e saranno evidenti ad un lettore esperto del ramo. L'invenzione non deve essere interpretata come limitata ad alcuna forma di realizzazione particolare della stessa.

Nella prima forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (I):



(I)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofurano o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile;

R¹ è metile;

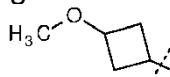
R² è idrogeno o metile; o **R**¹ e **R**² insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinico o piperidinico;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R⁵ è idrogeno o fluoro.

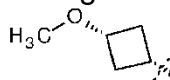
I termini "anello ciclobutile" e "anello ciclopentile" si riferiscono ad anelli carbociclici non contenenti eteroatomi. I gruppi 1-metossiciclobut-3-ile e i gruppi 3-metossiciclobut-1-ile hanno la stessa struttura, come mostrato di seguito.



1-methoxycyclobut-3-yl/3-methoxycyclobut-1-yl

"1-methoxycyclobut-3-yl/3-methoxycyclobut-1-yl" = 1-metossiciclobut-3-ile/3-metossiciclobut-1-ile

Un gruppo *cis*-1-metossi-ciclobut-3-ile è equivalente ad un *cis*-3-metossi-ciclobut-1-ile e ha la seguente struttura:

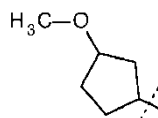


cis-1-methoxycyclobut-3-yl/*cis*-3-methoxycyclobut-1-yl

"*cis*-1-methoxycyclobut-3-yl/*cis*-3-methoxycyclobut-1-yl" = *cis*-1-metossiciclobut-3-ile/*cis*-3-metossiciclobut-1-ile

Le stesse convenzioni si applicano ad altri gruppi ciclobutile, per esempio gruppi 1-idrossiciclobut-3-ile e gruppi 3-idrossiciclobut-1-ile.

In un modo analogo, i gruppi 1-metossiciclopent-3-ile e i gruppi 3-metossiciclopent-1-ile hanno la stessa struttura, come mostrato di seguito.



1-methoxycyclobut-3-yl/3-methoxycyclobut-1-yl

“1-methoxycyclobut-3-yl/3-methoxycyclobut-1-yl” = 1-metossiciclobut-3-ile/3-metossiciclobut-1-ile

Il termine "anello ossetanile" include i gruppi ossetan-2-ile e ossetan-3-ile, le cui strutture sono mostrate di seguito.



Oxetan-2-yl



Oxetan-3-yl

“Oxetan-2-yl” = Ossetan-2-ile

“Oxetan-3-yl” = Ossetan-3-ile

Il termine "anello tetraidrofuranile" include i gruppi tetraidrofuran-2-ile e tetraidrofuran-3-ile, le cui strutture sono mostrate di seguito.



Tetrahydrofuran-2-yl

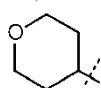


Tetrahydrofuran-3-yl

“Tetrahydrofuran-2-yl” = Tetraidrofuran-2-ile

“Tetrahydrofuran-3-yl” = Tetraidrofuran-3-ile

Il termine "anello ossanile" include i gruppi ossan-2-ile, ossan-3-ile, e ossan-4-ile, le cui strutture sono mostrate di seguito.



Oxan-4-yl



Oxan-3-yl



Oxan-2-yl

"Oxan-4-yl" = Ossan-4-ile

"Oxan-3-yl" = Ossan-3-ile

"Oxan-2-yl" = Ossan-2-ile

Nelle strutture precedenti la linea tratteggiata indica la posizione di legame del gruppo rilevante.

Un anello ossanile può anche essere indicato come un anello tetraidropiranile. Analogamente, un anello ossan-4-ile può essere indicato come un anello tetraidropiran-4-ile; un anello ossan-3-ile può essere indicato come un anello tetraidropiran-3-ile, e un anello ossan-2-ile può essere indicato come un anello tetraidropiran-2-ile.

Dove è menzionato che " R^1 e R^2 insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinic o piperidinic", questo significa che i gruppi R^1 e R^2 sono uniti attraverso un legame covalente carbonio-carbonio per formare una catena alchilica non sostituita di lunghezza appropriata per l'anello corrispondente. Per esempio, quando R^1 e R^2 insieme formano un anello pirrolidinic, R^1 e R^2 rappresentano insieme una catena butilica non sostituita che è attaccata all'atomo di azoto rilevante nella Formula (I) ad entrambi i carboni terminali.

Dove viene utilizzato il termine "eventualmente", si intende che la caratteristica successiva può verificarsi o meno. Come tale, l'utilizzo

del termine "eventualmente" include i casi in cui la caratteristica è presente, e anche i casi in cui la caratteristica non è presente. Per esempio, un gruppo "eventualmente sostituito da un gruppo metossi" include gruppi con e senza un sostituyente metossi.

Il termine "sostituito" significa che uno o più idrogeni (per esempio 1 o 2 idrogeni, o in alternativa 1 idrogeno) sul gruppo designato è sostituito dal o dai sostituenti indicati (per esempio 1 o 2 sostituenti, o in alternativa 1 sostituyente), a condizione che qualsiasi atomo recante un sostituyente mantenga una valenza consentita. Le combinazioni di sostituenti comprendono solo composti stabili e intermedi sintetici stabili. "Stabile" significa che il composto o l'intermedio rilevante è sufficientemente robusto per essere isolato e avere utilità come intermedio sintetico o come agente avente potenziale utilità terapeutica. Se un gruppo non è descritto come "sostituito", o "eventualmente sostituito", deve essere considerato come non sostituito (ossia che nessuno degli idrogeni sul gruppo designato è stato sostituito).

Il termine "farmaceuticamente accettabile" è utilizzato per specificare che un oggetto (per esempio un sale, una forma di dosaggio, un diluente o un veicolante) è adatto per l'utilizzato nei pazienti. Un elenco di esempio di sali farmaceuticamente accettabili si può trovare nel Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl e C. G. Wermuth, editori, Weinheim/Zurigo:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Un sale farmaceuticamente

accettabile adatto di un composto di Formula **(I)** è, per esempio, un sale di addizione acida. Un sale di addizione acida di un composto di Formula **(I)** può essere formato portando il composto a contatto con un acido inorganico o organico adatto in condizioni note al tecnico del ramo. Un sale di addizione acida può per esempio essere formato utilizzando un acido inorganico selezionato dal gruppo costituito da acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico e acido fosforico. Un sale di addizione acida può anche essere formato utilizzando un acido organico selezionato dal gruppo costituito da acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico e acido *para*-toluensolfonico.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)** o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale di acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido fosforico, acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico o acido *para*-toluensolfonico. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)** o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale di acido trifluoroacetico, acido formico o acido

metansolfonico. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)** o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale di acido trifluoroacetico o acido metansolfonico. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)** o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale dell'acido metansolfonico. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)** o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale dell'acido *mono*-metansolfonico, ossia la stechiometria del composto tra il composto di Formula **(I)** e l'acido metansolfonico è 1:1.

Un'ulteriore forma di realizzazione fornisce una qualsiasi delle forme di realizzazione definite nel presente documento (per esempio la forma di realizzazione della rivendicazione 1) con la condizione che uno o più Esempi specifici (per esempio uno, due o tre Esempi specifici) selezionati dal gruppo costituito dagli Esempi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 e 71 vengano singolarmente esclusi.

Alcuni valori dei gruppi di variabili in Formula **(I)** sono come segue. Tali valori possono essere utilizzati in combinazione con una qualsiasi delle definizioni, rivendicazioni (per esempio la rivendicazione

1), o forme di realizzazione definite nel presente documento per fornire ulteriori forme di realizzazione.

a) **Q** è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofuranile o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile.

b) **Q** è un anello ciclobutile sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile.

c) **Q** è un anello ciclobutile sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile o ossanile.

d) **Q** è ciclobutile, 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, tetraidrofuran-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile.

e) **Q** è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile.

f) **Q** è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile o ossan-4-ile.

g) **Q** è *cis*-1-metossi-ciclobut-3-ile o ossan-4-ile.

h) **Q** è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi.

i) **Q** è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metossi.

- j) **Q** è un anello ciclobutile sostituito da un gruppo idrossi o metossi.
- k) **Q** è ciclobutile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile o 1-metossi-ciclobut-3-ile.
- l) **Q** è ciclobutile.
- m) **Q** è un anello ciclopentile sostituito da un gruppo idrossi o metossi.
- n) **Q** è un anello ciclopentile sostituito da un gruppo metossi.
- o) **Q** è 3-metossiciclopent-1-ile.
- p) **Q** è 1-idrossi-ciclobut-3-ile o 1-metossi-ciclobut-3-ile.
- q) **Q** è *cis*-1-idrossi-ciclobut-3-ile o *cis*-1-metossi-ciclobut-3-ile.
- r) **Q** è *cis*-1-metossi-ciclobut-3-ile.
- s) **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofurano o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile.
- t) **Q** è un anello ossetanile o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile.
- u) **Q** è un anello ossetanile o tetraidrofurano.
- v) **Q** è un anello ossetanile.
- w) **Q** è ossetan-3-ile.
- x) **Q** è un anello tetraidrofurano.
- y) **Q** è tetraidrofurano-3-ile.
- z) **Q** è un anello ossanile eventualmente sostituito da un gruppo metile.

- aa) Q è un anello ossanile.
- bb) Q è ossan-4-ile.
- cc) R^1 è metile.
- dd) R^2 è metile.
- ee) R^2 è idrogeno.
- ff) R^1 è metile e R^2 è idrogeno o metile.
- gg) R^1 e R^2 sono entrambi metile; o R^1 e R^2 insieme formano un anello pirrolidinile.
- hh) R^1 e R^2 sono entrambi metile.
- ii) R^1 e R^2 insieme formano un anello azetidinite, pirrolidinile o piperidinile.
- jj) R^1 e R^2 insieme formano un anello azetidinite.
- kk) R^1 e R^2 insieme formano un anello pirrolidinile.
- ll) R^1 e R^2 insieme formano un anello piperidinile.
- mm) R^3 e R^5 sono entrambi idrogeno.
- nn) R^3 è idrogeno.
- oo) R^3 è fluoro.
- pp) R^4 è idrogeno.
- qq) R^4 è metile.
- rr) R^5 è idrogeno.
- ss) R^5 è fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è ciclobutile, 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, tetraidrofuran-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R¹ è metile;

R² è idrogeno o metile; o **R¹** e **R²** insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinic o piperidinic;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R⁵ è idrogeno o fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R¹ è metile;

R² è idrogeno o metile; o **R¹** e **R²** insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinic o piperidinic;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R⁵ è idrogeno o fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, dove:

Q è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile o 3-metossiciclopent-1-ile;

R^1 è metile;

R^2 è idrogeno o metile; o R^1 e R^2 insieme formano un anello azetidinicile, pirrolidinile o piperidinile;

R^3 è idrogeno o fluoro;

R^4 è idrogeno o metile; e

R^5 è idrogeno o fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R^1 è metile;

R^2 è idrogeno o metile; o R^1 e R^2 insieme formano un anello azetidinicile, pirrolidinile o piperidinile;

R^3 è idrogeno o fluoro;

R^4 è idrogeno o metile; e

R^5 è idrogeno o fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è *cis*-1-metossi-ciclobut-3-ile o ossan-4-ile;

R^1 è metile;

R^2 è metile o idrogeno;

R^3 è idrogeno;

R^4 è metile o idrogeno; e

R^5 è idrogeno.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-
[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-
metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)-3H-
imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-
idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(3-*cis*-Idrossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidina-1-
il)propossi]piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-
ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-
ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-
metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-
(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-
[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-
(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-
[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(Ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one; e

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(metilammina)propossi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one; e

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-
[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-
[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-
metossiciclobutil)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)-3*H*-
imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-
idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-(3-*cis*-Idrossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidina-1-
il)propossi]piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-
ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-
ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-
metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-
(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-
[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-
(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

7-Fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(Ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one; e

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(3-*cis*-Idrossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

7-Fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3S)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3R)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(Ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one; e

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(metilammino)propossi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one

13-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-il)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-il)propossi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-il)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one; e

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one; e

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un sale farmaceuticamente accettabile di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un sale farmaceuticamente accettabile di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito 1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propossi]piridin-3-il}-1,3-diidro-2H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione viene fornito 1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propossi]piridin-3-il}-1,3-diidro-2H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito un sale farmaceuticamente accettabile di 1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propossi]piridin-3-il}-1,3-diidro-2H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one.

I composti e i sali descritti in questa descrizione possono esistere in forme solvate e in forme non solvate. Per esempio, una forma solvatata può essere una forma idrata, come un emi-idrato, un mono-idrato, un di-idrato, un tri-idrato o una sua quantità alternativa. L'invenzione comprende tutte queste forme solvate e non solvate dei composti di Formula **(I)**, in particolare nella misura in cui tali forme possiedono attività inibitoria della chinasi ATM, come per esempio misurata utilizzando i test descritti nel presente documento.

Gli atomi dei composti e dei sali descritti in questa descrizione possono esistere come loro isotopi. L'invenzione comprende tutti i composti di Formula **(I)** dove un atomo viene sostituito da uno o più dei suoi isotopi (per esempio un composto di Formula **(I)** dove uno o più atomi di carbonio è un isotopo di carbonio ^{11}C o ^{13}C , o dove uno o più

atomi di idrogeno è un isotopo ^2H o ^3H , o dove uno o più atomi di fluoro è un isotopo ^{18}F).

Composti e sali descritti in questa descrizione possono esistere come una miscela di tautomeri. I "tautomeri" sono isomeri strutturali che esistono in equilibrio derivanti dalla migrazione di un atomo di idrogeno. L'invenzione include tutti i tautomeri dei composti di Formula **(I)** in particolare nella misura in cui tali tautomeri possiedono attività inibitoria della chinasi ATM.

Composti e sali descritti in questa descrizione possono esistere in forme otticamente attive o racemiche in virtù di uno o più atomi di carbonio asimmetrici. L'invenzione include qualsiasi forma otticamente attiva o racemica di un composto di Formula **(I)** che possiede attività inibitoria della chinasi ATM, come per esempio misurata utilizzando i test descritti nel presente documento. La sintesi di forme otticamente attive può essere effettuata mediante tecniche standard di chimica organica ben note nell'arte, per esempio mediante sintesi utilizzando materiali otticamente attivi o mediante risoluzione di una forma racemica.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, che è un singolo isomero ottico che è in un eccesso enantiomerico (ee %) di $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. In una forma di realizzazione, il singolo isomero ottico è presente in un eccesso enantiomerico (ee %) di $\geq 99\%$.

Composti e sali descritti in questa descrizione possono essere cristallini, e possono presentare una o più forme cristalline. L'invenzione comprende qualsiasi forma cristallina o amorfa di un composto di Formula **(I)**, o una miscela di tali forme, che possiede attività inibitoria della chinasi ATM.

È generalmente noto che i materiali cristallini possono essere caratterizzati utilizzando tecniche convenzionali come diffrazione di raggi X su polveri (XRPD), calorimetria a scansione differenziale (DSC), analisi termogravimetrica (TGA), spettroscopia infrarossa in riflettanza diffusa a trasformata di Fourier (DRIFT), spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR), spettroscopia di risonanza magnetica nucleare in soluzione e/o allo stato solido. Il contenuto di acqua di tali materiali cristallini può essere determinato mediante analisi di Karl Fischer.

Le forme solide specifiche descritte nel presente documento forniscono pattern di XRPD sostanzialmente uguali ai pattern di XRPD mostrati nelle Figure, e hanno i vari valori di 2-theta come mostrato nelle Tabelle incluse nel presente documento. Un tecnico del ramo comprenderà che è possibile ottenere un pattern di XRPD o un diffrattogramma che ha uno o più errori di misurazione a seconda delle condizioni di registrazione, come l'apparecchiatura o la macchina utilizzata. Analogamente, è generalmente noto che le intensità in un pattern di XRPD possono fluttuare a seconda delle condizioni di misurazione o della preparazione del campione come risultato dell'orientamento preferito. I tecnici del ramo di XRPD realizzeranno

inoltre che l'intensità relativa dei picchi può anche essere influenzata, per esempio, da grani di dimensione superiore a 30 μm e da rapporti di aspetto non unitari. Il tecnico del ramo comprende che la posizione delle riflessioni può essere influenzata dall'altezza precisa alla quale si trova il campione nel diffrattometro, e anche dalla calibrazione dello zero del diffrattometro. Anche la planarità superficiale del campione può avere un piccolo effetto.

Come risultato di queste considerazioni, i dati dei pattern di diffrazione presentati non devono essere considerati come valori assoluti (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Analogamente si dovrebbe comprendere che le forme solide non sono limitate ai cristalli che forniscono pattern di XRPD che sono identici ai pattern di XRPD mostrati nelle Figure, e qualsiasi cristallo che fornisce pattern di XRPD sostanzialmente identici a quelli mostrati nelle Figure rientra nella portata dell'invenzione. Un tecnico del ramo di XRPD è in grado di giudicare la sostanziale identità dei pattern di XRPD. In generale, un errore di misurazione di un angolo di diffrazione in un XRPD è all'incirca più o meno $0,2^\circ$ 2-theta, e tale grado di errore di misurazione deve essere preso in considerazione quando si considera il pattern di diffrazione di raggi X su polveri nelle Figure e quando si leggono i dati contenuti nelle Tabelle incluse nel presente documento.

Il composto dell'Esempio 1 presenta proprietà cristalline, e una forma cristallina è stata caratterizzata.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornita la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno un picco specifico a circa $2\text{-theta} = 3,9^\circ$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno un picco specifico a circa $2\text{-theta} = 11,6^\circ$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno due picchi specifici a circa $2\text{-theta} = 3,9$ e $11,6^\circ$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione

di raggi X su polveri con picchi specifici a circa $2\text{-theta} = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3$ e $22,2^\circ$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri sostanzialmente uguale al pattern di diffrazione di raggi X su polveri mostrato in Figura 1.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno un picco specifico a $2\text{-theta} = 3,9^\circ$ più o meno $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno un picco specifico a $2\text{-theta} = 11,6^\circ$ più o meno $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con almeno due picchi specifici a $2\text{-theta} = 3,9$ e $11,6^\circ$ più o meno $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-

(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri con picchi specifici a $2\text{-theta} = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3$ e $22,2^\circ$ più o meno $0,2^\circ$ 2-theta .

L'analisi DSC della Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one mostra una endoterma di fusione con un inizio a $212,3^\circ\text{C}$ e un picco a $214,1^\circ\text{C}$ (Figura 2).

Un tecnico del ramo comprende che il valore o l'intervallo di valori osservati nel termogramma DSC di un particolare composto mostrerà una variazione tra lotti di purezze diverse. Pertanto, mentre per un composto l'intervallo può essere piccolo, per altri l'intervallo può essere abbastanza grande. In generale, un errore di misurazione di un angolo di diffrazione negli eventi termici DSC è all'incirca più o meno 5°C , e tale grado di errore di misurazione deve essere preso in considerazione quando si considerano i dati DSC inclusi nel presente documento.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one che ha un'endoterma DSC con un inizio di fusione a circa $212,3^\circ\text{C}$ e un picco a circa $214,1^\circ\text{C}$.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one che ha un'endoterma

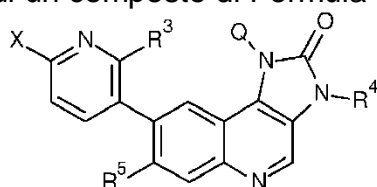
DSC con un inizio di fusione a 212,3°C più o meno 5°C e un picco a 214,1°C più o meno 5°C.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one che ha un'endoterma DSC con un inizio di fusione a 212,3°C e un picco a 214,1°C.

In una forma di realizzazione viene fornita una forma cristallina, la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one che ha un termogramma DSC sostanzialmente come mostrato in Figura 2.

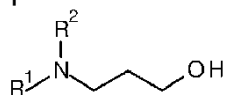
Quando si afferma che una forma di realizzazione si riferisce ad una forma cristallina, il grado di cristallinità può essere maggiore di circa il 60%. In alcune forme di realizzazione il grado di cristallinità è maggiore di circa l'80%. In alcune forme di realizzazione il grado di cristallinità è maggiore di circa il 90%. In alcune forme di realizzazione il grado di cristallinità è maggiore di circa il 95%. In alcune forme di realizzazione il grado di cristallinità è maggiore di circa il 98%.

I composti di Formula **(I)** possono per esempio essere preparati mediante la reazione di un composto di Formula **(II)**:



(II)

O un suo sale, dove **Q**, **R³**, **R⁴** e **R⁵** sono come definiti in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento e **X** è un gruppo uscente (per esempio un atomo di alogeno, o in alternativa un atomo di fluoro), con un composto di Formula **(III)**:



(III)

O un suo sale, dove **R¹** e **R²** sono come definiti in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento. La reazione viene opportunamente eseguita in un solvente adatto (per esempio DMF, DMA o THF) e in presenza di una base (per esempio idruro di sodio) ad una temperatura adatta (per esempio una temperatura nell'intervallo di circa 20-50°C).

I composti di Formula **(II)**, e i loro sali, sono quindi utili come intermedi nella preparazione dei composti di Formula **(I)** e forniscono un'ulteriore forma di realizzazione.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(II)**, o un suo sale, dove:

Q è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofurano o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile;

R⁵ è idrogeno o fluoro; e

X è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di alogeno o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(II)**, o un suo sale, dove:

Q è ciclobutile, 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, tetraidrofuran-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile;

R⁵ è idrogeno o fluoro; e

X è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di alogeno o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di fluoro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(II)**, o un suo sale, dove:

Q è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile;

R⁵ è idrogeno o fluoro; e

X è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di alogeno o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione **X** è un atomo di fluoro.

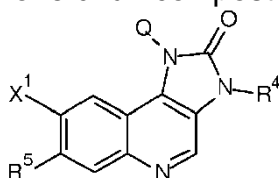
In una forma di realizzazione viene fornito 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, o un suo sale.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one, o un suo sale.

In una qualsiasi delle forme di realizzazione dove è menzionato un composto di Formula **(II)** o un suo sale, si deve intendere che tali sali non devono necessariamente essere sali farmaceuticamente accettabili. Un sale adatto di un composto di Formula **(II)** è, per esempio, un sale di addizione acida. Un sale di addizione acida di un composto di Formula **(II)** può essere formato portando il composto a contatto con un acido inorganico o organico adatto in condizioni note al tecnico del ramo. Un sale di addizione acida può per esempio essere formato utilizzando un acido inorganico selezionato dal gruppo costituito da acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico e acido fosforico. Un sale di addizione acida può anche essere formato utilizzando un acido organico selezionato dal gruppo costituito da acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico e acido *para*-toluensolfonico.

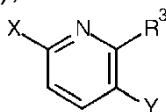
Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (II) o un suo sale, dove il sale è un sale di acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido fosforico, acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico o acido *para*-toluensolfonico.

I composti di Formula (II) possono per esempio essere preparati mediante la reazione di un composto di Formula (IV):



(IV)

Dove **Q**, **R⁴** e **R⁵** sono come definiti in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento e **X¹** è un gruppo uscente (per esempio un atomo di iodio, bromo, o cloro o un gruppo triflato, o in alternativa un atomo di bromo), con un composto di Formula (V):



(V)

O un suo sale, dove **R³** e **X** sono come definiti in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento e **Y** è un gruppo di acido boronico, estere boronico o trifluoroborato di potassio (per esempio acido boronico, estere pinacolico dell'acido boronico, o trifluoroborato di potassio). La reazione può essere eseguita in

condizioni standard ben note ai tecnici del ramo, per esempio in presenza di una fonte di palladio (per esempio tetrakis trifenilfosfina palladio o acetato di palladio(II)), eventualmente un ligando fosfina (per esempio Xantphos o S-phos), e una base adatta (per esempio carbonato di cesio o trietilammina).

I composti di Formula **(IV)** sono quindi utili come intermedi nella preparazione dei composti di Formula **(I)** e forniscono un'ulteriore forma di realizzazione.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(IV)**, o un suo sale, dove:

Q è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofuranile o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile;

R⁴ è idrogeno o metile;

R⁵ è idrogeno o fluoro; e

X¹ è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione **X¹** è un atomo di iodio, bromo, o cloro o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione **X¹** è un atomo di bromo.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(IV)**, o un suo sale, dove:

Q è ciclobutile, 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, tetraidrofuran-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R^4 è idrogeno o metile;

R^5 è idrogeno o fluoro; e

X^1 è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione X^1 è un atomo di iodio, bromo, o cloro o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione X^1 è un atomo di bromo.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula (IV), o un suo sale, dove:

Q è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R^4 è idrogeno o metile;

R^5 è idrogeno o fluoro; e

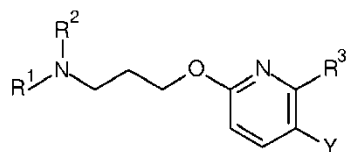
X^1 è un gruppo uscente. In una forma di realizzazione X^1 è un atomo di iodio, bromo, o cloro o un gruppo triflato. In una forma di realizzazione X^1 è un atomo di bromo.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one.

In una forma di realizzazione viene fornito 8-bromo-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one.

I composti di Formula (IV) possono essere preparati con metodi simili a quelli mostrati nella sezione Esempi.

I composti di Formula (I) possono anche essere preparati mediante la reazione di un composto di Formula (IV) come descritto sopra con un composto di Formula (VI):



(VI)

Dove R^1 , R^2 e R^3 sono come definiti in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento e Y è un gruppo di acido boronico, estere boronico o trifluoroborato di potassio (per esempio acido boronico, estere pinacolico dell'acido boronico, o trifluoroborato di potassio). La reazione può essere eseguita in condizioni standard ben note ai tecnici del ramo, per esempio in presenza di una fonte di palladio (per esempio tetrakis trifenilfosfina palladio o acetato di palladio(II)), eventualmente un ligando fosfina (per esempio Xantphos o S-phos), e una base adatta (per esempio carbonato di cesio o trietilammina).

I composti di Formula (VI) possono essere preparati con metodi simili a quelli mostrati nella sezione Esempi.

Come risultato della loro attività inibitoria della chinasi ATM, i composti di Formula (I), e i loro sali farmaceuticamente accettabili dovrebbero essere utili in terapia, per esempio nel trattamento di malattie o condizioni mediche mediate almeno in parte dalla chinasi ATM, tra cui il cancro.

Dove viene menzionato il "cancro", questo include sia il cancro non metastatico che il cancro metastatico, tale che il trattamento del cancro comporta il trattamento sia dei tumori primari che anche delle metastasi tumorali.

"Attività inibitoria della chinasi ATM" si riferisce ad una riduzione dell'attività della chinasi ATM come risposta diretta o indiretta alla presenza di un composto di Formula **(I)**, o suo sale farmaceuticamente accettabile, rispetto all'attività della chinasi ATM in assenza del composto di Formula **(I)**, o suo sale farmaceuticamente accettabile. Tale riduzione dell'attività può essere dovuta all'interazione diretta del composto di Formula **(I)**, o suo sale farmaceuticamente accettabile, con la chinasi ATM, o dovuta all'interazione del composto di Formula **(I)**, o suo sale farmaceuticamente accettabile, con uno o più altri fattori che a loro volta influenzano l'attività della chinasi ATM. Per esempio, il composto di Formula **(I)**, o suo sale farmaceuticamente accettabile, può ridurre la chinasi ATM legandosi direttamente alla chinasi ATM, facendo sì (direttamente o indirettamente) che un altro fattore riduca l'attività della chinasi ATM, o (direttamente o indirettamente) riducendo la quantità di chinasi ATM presente nella cellula o nell'organismo.

Il termine "terapia" intende avere il suo normale significato di affrontare una malattia al fine di alleviare completamente o parzialmente uno, alcuni o tutti i suoi sintomi, o per correggere o compensare la patologia sottostante. Il termine "terapia" include anche "profilassi" a meno che non vi siano specifiche indicazioni del contrario. I termini "terapeutico" e "terapeuticamente" devono essere interpretati in modo corrispondente.

Il termine "profilassi" intende avere il suo normale significato e include la profilassi primaria per prevenire lo sviluppo della malattia e la

profilassi secondaria laddove la malattia si è già sviluppata e il paziente è protetto in modo temporaneo o permanente verso l'esacerbazione o il peggioramento della malattia o lo sviluppo di nuovi sintomi associati alla malattia.

Il termine "trattamento" è utilizzato come sinonimo di "terapia". Analogamente il termine "trattare" può essere considerato come "applicare la terapia" dove "terapia" è come definito nel presente documento.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo in terapia.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la fabbricazione di un medicinale.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento di una malattia mediata dalla chinasi ATM. In una forma di realizzazione, detta malattia mediata dalla chinasi ATM è il cancro. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. In

una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone. In una forma di realizzazione, detto cancro è cancro del colon-retto.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento della malattia di Huntington.

In una forma di realizzazione viene fornito l'utilizzo del composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia mediata dalla chinasi ATM. In una forma di realizzazione, detta malattia mediata dalla chinasi ATM è il cancro. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da

cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone. In una forma di realizzazione, detto cancro è cancro del colon-retto.

In una forma di realizzazione viene fornito l'utilizzo del composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento di una malattia in cui l'inibizione della chinasi ATM è di beneficio in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione, detta malattia è il cancro. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma

a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone. In una forma di realizzazione, detto cancro è cancro del colon-retto.

Il termine "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce ad una quantità di un composto di Formula **(I)** come descritto in una qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente documento che è efficace per fornire "terapia" in un soggetto, o per "trattare" una malattia o disturbo in un soggetto. Nel caso del cancro, la quantità terapeuticamente efficace può causare una qualsiasi delle variazioni osservabili o misurabili in un soggetto come descritto nella definizione di "terapia", "trattamento" e "profilassi" sopra. Per esempio, la quantità efficace può ridurre il numero di cellule cancerose o tumorali; ridurre la dimensione complessiva del tumore; inibire o arrestare l'infiltrazione delle cellule tumorali negli organi periferici tra cui, per esempio, il tessuto molle e l'osso; inibire e arrestare le metastasi tumorali; inibire e arrestare la crescita tumorale; alleviare in una certa misura uno o più dei sintomi associati al cancro; ridurre la morbilità e la mortalità; migliorare la qualità della vita; o una combinazione di tali effetti. Una quantità efficace può essere una quantità sufficiente a ridurre i sintomi di una malattia che risponde all'inibizione dell'attività della chinasi ATM. Per la terapia del cancro, l'efficacia *in vivo* può, per esempio, essere misurata valutando la durata della sopravvivenza, il tempo alla progressione della malattia (TTP), i tassi di risposta (RR), la durata della risposta, e/o la qualità della vita. Come riconosciuto dai tecnici del ramo, le quantità efficaci possono variare in base alla via di

somministrazione, all'utilizzo dell'eccipiente, e al co-utilizzo con altri agenti. Per esempio, laddove viene utilizzata una terapia di combinazione, la quantità del composto di formula **(I)** o del sale farmaceuticamente accettabile descritto in questa descrizione e la quantità degli altri agenti farmaceuticamente attivi sono, quando combinati, congiuntamente efficaci per trattare un disturbo mirato nel paziente animale. In questo contesto, le quantità combinate sono in una "quantità terapeuticamente efficace" se sono, quando combinate, sufficienti a ridurre i sintomi di una malattia che risponde all'inibizione dell'attività di ATM come descritto sopra. Tipicamente, tali quantità possono essere determinate da un tecnico del ramo, per esempio, a partire da l'intervallo di dosaggio descritto in questa descrizione per il composto di formula **(I)** o suo sale farmaceuticamente accettabile e un intervallo di dosaggio approvato o altrimenti pubblicato degli altri composti farmaceuticamente attivi.

Gli "animali a sangue caldo" includono, per esempio, gli esseri umani.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico,

linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone. In una forma di realizzazione, detto cancro è cancro del colon-retto.

In qualsiasi forma di realizzazione dove il cancro è menzionato in senso generale, detto cancro può essere selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. Detto cancro può anche essere selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone.

In qualsiasi forma di realizzazione dove il cancro è menzionato in senso generale si possono applicare le seguenti forme di realizzazione:

In una forma di realizzazione il cancro è cancro del colon-retto.

In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro gastrico.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro esofageo.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro ovarico.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro dell'endometrio.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro della cervice.

In una forma di realizzazione il cancro è linfoma diffuso a grandi cellule B.

In una forma di realizzazione il cancro è leucemia linfatica cronica.

In una forma di realizzazione il cancro è leucemia mieloide acuta.

In una forma di realizzazione il cancro è carcinoma a cellule squamose della testa e del collo.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro mammario. In una forma di realizzazione il cancro è cancro mammario triplo negativo.

"Cancro mammario triplo negativo" è un qualsiasi cancro mammario che non esprime i geni per il recettore dell'estrogeno, il recettore del progesterone e Her2/neu.

In una forma di realizzazione il cancro è carcinoma epatocellulare.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro del polmone. In una forma di realizzazione il cancro del polmone è cancro polmonare a

piccole cellule. In una forma di realizzazione il cancro del polmone è cancro polmonare non a piccole cellule.

In una forma di realizzazione il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

Le "metastasi leptomeningee" si verificano quando il cancro si diffonde alle meningi, gli strati di tessuto che coprono il cervello e il midollo spinale. Le metastasi possono diffondersi alle meningi attraverso il sangue o possono viaggiare dalle metastasi cerebrali, trasportate dal liquido cerebrospinale (CSF) che scorre attraverso le meningi. In una forma di realizzazione il cancro è cancro non metastatico. Il trattamento anti-cancro descritto in questa descrizione può essere utile come terapia unica, o può includere, in aggiunta alla somministrazione del composto di Formula **(I)**, chirurgia convenzionale, radioterapia o chemioterapia; o una combinazione di tali terapie aggiuntive. Tali chirurgia convenzionale, radioterapia o chemioterapia possono essere somministrate contemporaneamente, sequenzialmente o separatamente al trattamento con il composto di Formula **(I)**.

La radioterapia può includere una o più delle seguenti categorie di terapie:

i. Radioterapia esterna utilizzando radiazione elettromagnetica, e radioterapia intraoperatoria utilizzando radiazione elettromagnetica;

ii. Radioterapia interna o brachiterapia; inclusa radioterapia interstiziale o radioterapia intraluminale; o

iii. Radioterapia sistemica, incluso ma non limitato a iodio 131 e stronzio 89.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e radioterapia, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con radioterapia. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico

comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e radioterapia, per l'utilizzo nel trattamento contemporaneo, separato o sequenziale del cancro. In una forma di realizzazione il cancro è selezionato tra glioblastoma, cancro del polmone (per esempio cancro polmonare a piccole cellule o cancro polmonare non a piccole cellule), cancro mammario (per esempio cancro mammario triplo negativo), carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro esofageo, cancro cervicale e cancro dell'endometrio. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato contemporaneamente, separatamente o sequenzialmente con

radioterapia. In una forma di realizzazione il cancro è selezionato tra glioblastoma, cancro del polmone (per esempio cancro polmonare a piccole cellule o cancro polmonare non a piccole cellule), cancro mammario (per esempio cancro mammario triplo negativo), carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro esofageo, cancro cervicale e cancro dell'endometrio. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e radioterapia, in cui il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e radioterapia sono congiuntamente efficaci nel produrre un effetto anti-cancro. In una forma di realizzazione il cancro è selezionato tra glioblastoma, cancro del polmone (per esempio cancro polmonare a piccole cellule o cancro polmonare non a piccole cellule), cancro mammario (per esempio cancro mammario triplo negativo), carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro esofageo, cancro

cervicale e cancro dell'endometrio. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e la somministrazione contemporanea, separata o sequenziale di radioterapia, in cui il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e radioterapia sono congiuntamente efficaci nel produrre un effetto anti-cancro. In una forma di realizzazione il cancro è glioblastoma. In una forma di realizzazione, il cancro è cancro metastatico. In una forma di realizzazione il cancro metastatico comprende metastasi del sistema nervoso centrale. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi cerebrali. In una forma di realizzazione le metastasi del sistema nervoso centrale comprendono metastasi leptomeningee.

In qualsiasi forma di realizzazione la radioterapia è selezionata dal gruppo costituito da una o più delle categorie di radioterapia elencate ai punti (i) - (iii) sopra.

La chemioterapia può includere una o più delle seguenti categorie di sostanze anti-tumorali:

i. Agenti antineoplastici e loro combinazioni, come agenti alchilanti del DNA (per esempio cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamide, mostarde azotate come ifosfamide, bendamustina, melfalan, clorambucile, busulfano, temozolamide e nitrosouree come carmustina); antimetaboliti (per esempio gemcitabina e antifolati come fluoropirimidine come 5-fluorouracile e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinoside e idrossiurea); antibiotici antitumorali (per esempio antracicline come adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomiale, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina e mitramicina); agenti antimitotici (per esempio alcaloidi della vinca come vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxoidi come taxolo e taxotere e inibitori della polochinasi); e inibitori della topoisomerasi (per esempio epipodofillotossine come etoposide e teniposide, amsacrina, irinotecan, topotecan e camptotecina); inibitori dei meccanismi di riparazione del DNA come chinasi CHK; inibitori della protein chinasi DNA-dipendente; inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (inibitori di PARP, incluso olaparib); e inibitori di Hsp90 come tanespimicina e retaspimicina,

inibitori della chinasi ATR (come AZD6738); e inibitori della chinasi WEE1 (come AZD1775/MK-1775);

ii. Agenti antiangiogenici come quelli che inibiscono gli effetti del fattore di crescita endoteliale vascolare, per esempio l'anticorpo anti-fattore di crescita delle cellule dell'endotelio vascolare bevacizumab e per esempio, un inibitore del recettore tirosin chinasi di VEGF come vandetanib (ZD6474), sorafenib, vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) e cediranib (AZD2171); composti come quelli divulgati nelle domande di brevetto internazionali WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 e WO98/13354; e composti che funzionano con altri meccanismi (per esempio linomide, inibitori della funzione dell'integrina $\alpha\beta3$ e angiostatina), o inibitori delle angiopoietine e dei loro recettori (Tie-1 e Tie-2), inibitori di PLGF, inibitori del ligando delta-simile (DLL-4);

iii. Approcci di immunoterapia, tra cui per esempio approcci *ex-vivo* e *in-vivo* per aumentare l'immunogenicità delle cellule tumorali del paziente, come la trasfezione con citochine come l'interleuchina 2, l'interleuchina 4 o il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi; approcci per ridurre l'anergia delle cellule T o la funzione delle cellule T regolatorie; approcci che aumentano le risposte delle cellule T ai tumori, come il blocco degli anticorpi verso CTLA4 (per esempio ipilimumab e tremelimumab), B7H1, PD-1 (per esempio BMS-936558 o AMP-514), PD-L1 (per esempio MEDI4736) e anticorpi agonisti verso CD137; approcci che utilizzano cellule immunitarie

trasfettate come cellule dendritiche transfettate con citochine; approcci che utilizzano linee cellulari tumorali transfettate con citochine, approcci che utilizzano anticorpi verso antigeni associati al tumore, e anticorpi che riducono tipi di cellule bersaglio (ad esempio anticorpi anti-CD20 non coniugati come Rituximab, anticorpi anti-CD20 radiomarcanti Bexxar e Zevalin, e l'anticorpo anti-CD54 Campath); approcci che utilizzano anticorpi anti-idiotipi; approcci che aumentano la funzione delle cellule Natural Killer; e approcci che utilizzano coniugati anticorpo-tossina (ad esempio l'anticorpo anti-CD33 Mylotarg); immunotossine come moxetumumab pasudotox; agonisti del recettore toll-like 7 o del recettore toll-like 9;

iv. Potenziatori di efficacia come leucovorina.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con una sostanza anti-tumorale aggiuntiva. In una forma di realizzazione vi è una sostanza anti-tumorale aggiuntiva. In una forma di realizzazione vi sono due sostanze anti-tumorali aggiuntive. In una forma di realizzazione vi sono tre o più sostanze anti-tumorali aggiuntive.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva, per l'utilizzo nel trattamento contemporaneo, separato o sequenziale del cancro. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato contemporaneamente, separatamente o sequenzialmente con una sostanza anti-tumorale aggiuntiva.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva, in cui le quantità del composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e della sostanza anti-tumorale aggiuntiva sono congiuntamente efficaci nel produrre un effetto anti-cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un metodo per il trattamento del cancro in un animale a sangue caldo che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto animale a sangue caldo di un composto di Formula **(I)**, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e la somministrazione contemporanea, separata o sequenziale di almeno una sostanza anti-tumorale

aggiuntiva a detto animale a sangue caldo, in cui le quantità del composto di Formula **(I)**, o del suo sale farmaceuticamente accettabile, e della sostanza anti-tumorale aggiuntiva sono congiuntamente efficaci nel produrre un effetto anti-cancro.

In qualsiasi forma di realizzazione la sostanza anti-tumorale aggiuntiva è selezionata dal gruppo costituito da una o più delle sostanze anti-tumorali elencate ai punti (i) - (iv) sopra.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un agente anti-neoplastico per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno un agente anti-neoplastico. In una forma di realizzazione l'agente anti-neoplastico è selezionato dalla lista di agenti antineoplastici nel punto (i) sopra.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un agente anti-neoplastico per l'utilizzo nel trattamento contemporaneo, separato o sequenziale del cancro. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene

somministrato contemporaneamente, separatamente o sequenzialmente con almeno un agente anti-neoplastico. In una forma di realizzazione l'agente antineoplastico è selezionato dalla lista di agenti antineoplastici nel punto (i) sopra.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarubicina, doxorubicina, pirarubicina, irinotecan, topotecan, amrubicina, epirubicina, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 e AZD6738, per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, doxorubicina, pirarubicina, irinotecan, topotecan, amrubicina, epirubicina, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina, olaparib, AZD1775 e AZD6738, per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo

sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarubicina, doxorubicina, pirarubicina, irinotecan, topotecan, amrubicina, epirubicina, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 e AZD6738.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da doxorubicina, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina e olaparib per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da doxorubicina, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina e olaparib.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da

doxorubicina, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan e bleomicina, per l'utilizzo nel trattamento del cancro.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da doxorubicina, irinotecan, topotecan, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan e bleomicina.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da doxorubicina, pirarubicina, amrubicina ed epirubicina. In una forma di realizzazione il cancro è leucemia mieloide acuta. In una forma di realizzazione il cancro è cancro mammario (per esempio cancro mammario triplo negativo). In una forma di realizzazione il cancro è carcinoma epatocellulare.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e irinotecan, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione

viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con irinotecan. In una forma di realizzazione il cancro è cancro del colon-retto.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e FOLFIRI, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con FOLFIRI. In una forma di realizzazione il cancro è cancro del colon-retto.

FOLFIRI è un regime posologico che coinvolge una combinazione di leucovorina, 5-fluorouracile e irinotecan.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con olaparib. In una forma di realizzazione il cancro è cancro gastrico.

In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo

sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con topotecan. In una forma di realizzazione il cancro è cancro polmonare a piccole cellule. In una forma di realizzazione viene fornito un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, dove il composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con immunoterapia. In una forma di realizzazione l'immunoterapia è uno o più degli agenti elencati al punto (iii) sopra. In una forma di realizzazione l'immunoterapia è un anticorpo anti-PD-L1 (per esempio MEDI4736).

In una forma di realizzazione viene fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)** e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva. In una forma di realizzazione la composizione farmaceutica comprende anche almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione la sostanza anti-tumorale è un agente anti-neoplastico.

In una forma di realizzazione viene fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)** e almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione la composizione farmaceutica comprende anche almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione la sostanza anti-tumorale è un agente anti-neoplastico.

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione viene fornito un kit che comprende:

a) Un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in una prima forma di dosaggio unitaria;

b) un'ulteriore sostanza anti-tumorale aggiuntiva in un'ulteriore forma di dosaggio unitaria;

c) Mezzi contenitori per contenere detta prima e ulteriori forme di dosaggio unitarie; ed eventualmente

d) Istruzioni per l'uso. In una forma di realizzazione la sostanza anti-tumorale comprende un agente anti-neoplastico.

In qualsiasi forma di realizzazione dove è menzionato un agente anti-neoplastico, l'agente anti-neoplastico è uno o più degli agenti elencati al punto (i) sopra.

I composti di Formula **(I)**, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, possono essere somministrati come composizioni farmaceutiche, che comprendono uno o più diluenti o veicolanti farmaceuticamente accettabili.

Pertanto, in una forma di realizzazione viene fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile.

Le composizioni possono essere in una forma adatta per utilizzo orale (per esempio come compresse, pastiglie da sciogliere in bocca, capsule dure o molli, sospensioni acquose o oleose, emulsioni,

polveri o granuli dispersibili, sciroppi o elisir), per utilizzo topico (per esempio come creme, unguenti, gel, o soluzioni o sospensioni acquose o oleose), per somministrazione mediante inalazione (per esempio come una polvere finemente suddivisa o un aerosol liquido), per somministrazione mediante insufflazione (per esempio come una polvere finemente suddivisa) o per somministrazione parenterale (per esempio come una soluzione acquosa o oleosa sterile per somministrazione endovenosa, sottocutanea, intramuscolare o intramuscolare), o come una supposta per somministrazione rettale. Le composizioni possono essere ottenute mediante procedure convenzionali utilizzando eccipienti farmaceutici convenzionali, ben noti nell'arte. Quindi, composizioni destinate all'utilizzo orale possono contenere, per esempio, uno o più agenti coloranti, dolcificanti, aromatizzanti e/o conservanti.

In una forma di realizzazione viene fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo in terapia.

In una forma di realizzazione viene fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico,

cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule. In una forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e cancro del polmone. In una forma di realizzazione, detto cancro è cancro del colon-retto.

Il composto di Formula (I) sarà normalmente somministrato a un animale a sangue caldo ad una dose unitaria compresa nell'intervallo 2,5-5000 mg/m² di area corporea dell'animale, o all'incirca 0,05-100 mg/kg, e questo normalmente fornisce una dose terapeuticamente efficace. Una dose unitaria come una compressa o capsula conterrà generalmente per esempio 0,1-250 mg di principio attivo. La dose giornaliera sarà necessariamente variata in base all'ospite trattato, alla particolare via di somministrazione, a eventuali terapie co-somministrate, e alla gravità della malattia da trattare. Di conseguenza il medico che sta trattando qualsiasi particolare paziente può determinare il dosaggio ottimale.

ESEMPI

Le varie forme di realizzazione sono illustrate dai seguenti Esempi. L'invenzione non deve essere interpretata come limitata agli Esempi. Durante la preparazione degli Esempi, generalmente:

i. Le operazioni sono state effettuate a temperatura ambientale/temperatura ambiente, ossia nell'intervallo da circa 17°C a 30°C e in condizioni atmosferiche salvo diversa indicazione;

ii. Le evaporazioni sono state effettuate mediante evaporazione rotante o utilizzando l'apparecchiatura Genevac sotto vuoto, e sono state effettuate procedure di work-up dopo la rimozione dei solidi residui mediante filtrazione;

iii. Le purificazioni mediante cromatografia flash sono state eseguite su un Armen Glider Flash automatizzato: Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, Francia) o Presearch combiflash companion automatizzato utilizzando cartucce di silice Si60 in fase normale Merck preimpaccate (granulometria: 15-40 o 40-63 µm) ottenute da Merck, Darmstad, Germania, cartucce di silice silicycle o cartucce di silice graceresolv;

iv. La cromatografia preparativa è stata eseguita su uno strumento Waters (600/2700 o 2525) dotato di spettrometri di massa ZMD o ZQ ESCi e una colonna a fase inversa Waters X-Terra o Waters X-Bridge o Waters SunFire (C-18, silice 5 micron, 19mm o 50mm di diametro, 100mm di lunghezza, velocità di flusso di 40 ml/minuto) utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti l'1% di ammoniaca) e acetonitrile o in modo decrescente miscele polari

di acqua (contenenti lo 0,1% di acido formico) e acetonitrile come eluenti. Gli Esempi 2, 6-8, 13, 16, 18, 19-22, 27, 29, 34, 39, 59, 60, 70 e 71 sono stati isolati direttamente da soluzioni di HPLC preparativa contenenti acido formico. Il materiale isolato comprende quindi una certa quantità di acido formico;

v. Le rese, dove presenti, non sono necessariamente il massimo raggiungibile;

vi. Le strutture dei prodotti finali di Formula **(I)** sono state confermate mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR), con valori di spostamento chimico NMR misurati sulla scala delta. Gli spettri di risonanza magnetica protonica sono stati determinati utilizzando uno strumento Bruker advance 700 (700 MHz), Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker 400 (400 MHz) o Bruker 300 (300 MHz); ¹⁹F NMR sono stati determinati a 282 MHz o 376 MHz; ¹³C NMR sono stati determinati a 75 MHz o 100 MHz; le misurazioni sono state effettuate a circa 20 - 30°C se non diversamente specificato; sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni: s = singoletto; d = doppietto; t = tripletto; q = quartetto; p = pentetto/quintetto; m = multipletto; dd = doppietto di doppietti; ddd = doppietto di doppietto di doppietti; dt = doppietto di tripletto; td = tripletto di doppietti; qd = quartetto di doppietti; bs = segnale allargato;

vii. I prodotti finali di Formula **(I)** sono stati anche caratterizzati mediante spettroscopia di massa di seguito a cromatografia liquida (LCMS); LCMS è stata effettuata utilizzando un

Waters Alliance HT (2790 e 2795) dotato di uno spettrometro di massa Waters ZQ ESCi o ZMD ESCi e una colonna X Bridge 5 μ m C-18 (2,1 x 50mm) ad una velocità di flusso di 2,4 ml/min, utilizzando un sistema solvente di 95% A + 5% C a 95% B + 5% C per 4 minuti, dove A = acqua, B = metanolo, C = metanolo:acqua 1:1 (contenente 0,2% di carbonato di ammonio); o utilizzando uno Shimadzu UFLC o UHPLC accoppiato con rilevatore DAD, rilevatore ELSD e spettrometro di massa 2020 EV (o equivalente) dotato di una colonna Phenomenex Gemini-NX C18 3,0x50mm, 3,0 μ m o equivalente (condizioni basiche) o una colonna Shim pack XR - ODS 3,0 x 50mm, 2,2 μ m o una colonna Waters BEH C18 2,1 x 50mm, 1,7 μ m o equivalente utilizzando un sistema solvente di 95% D + 5% E a 95% E + 5% D per 4 minuti, dove D = acqua (contenente 0,05% di TFA), E = acetonitrile (contenente 0,05% di TFA) (condizioni acide) o un sistema solvente di 90% F + 10% G a 95% G + 5% F per 4 minuti, dove F = acqua (contenente ammonio idrogeno carbonato 6,5 mM e regolato a pH 10 mediante aggiunta di ammoniaca), G = acetonitrile (condizioni basiche);

viii. Gli intermedi non sono stati generalmente caratterizzati completamente e la purezza è stata valutata mediante analisi cromatografica su strato sottile, spettrale di massa, HPLC e/o NMR;

ix. Gli spettri di diffrazione di raggi X su polveri sono stati determinati (utilizzando uno strumento analitico Bruker D4) montando un campione del materiale cristallino su un supporto per wafer di silicio monocristallino (SSC) Bruker e stendendo il campione in uno strato

sottile con l'aiuto di un vetrino da microscopio. Il campione è stato centrifugato a 30 giri al minuto (per migliorare le statistiche di conteggio) e irradiato con raggi X generati mediante un tubo in rame con messa a fuoco fine da lontano azionato a 40 kV e 40 mA con una lunghezza d'onda di 1,5418 angstrom. La sorgente di raggi X collimata è stata fatta passare attraverso una fenditura di divergenza variabile automatica impostata a V20 e la radiazione riflessa diretta attraverso una fenditura antiscatter da 5,89 mm e una fenditura di rivelatore da 9,55 mm. Il campione è stato esposto per 0,03 secondi per un incremento di $0,00570^\circ$ 2-theta (modalità di scansione continua) nell'intervallo da 2 gradi a 40 gradi 2-theta in modalità theta-theta. Il tempo di esecuzione era 3 minuti e 36 secondi. Lo strumento è stato dotato di un rivelatore sensibile alla posizione (Lynxeye). Il controllo e l'acquisizione dei dati sono avvenuti per mezzo di Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation funzionante con il software Diffrac+;

x. La calorimetria a scansione differenziale è stata eseguita su uno strumento Q1000 DSC TA Instruments. Tipicamente meno di 5 mg di materiale contenuto in un contenitore di alluminio standard dotato di coperchio sono stati riscaldati nell'intervallo di temperatura da 25°C a 300°C ad una velocità di riscaldamento costante di 10°C al minuto. Un gas di spurgo utilizzando azoto è stato utilizzato ad una velocità di flusso di 50 ml al minuto

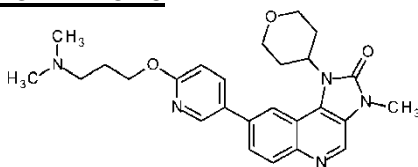
xi. Sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni: h = ora/e; r.t. = temperatura ambiente (~17-30°C); conc. = concentrato; FCC =

cromatografia su colonna flash utilizzando silice; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilammina; DMA = *N,N*-dimetilacetammide; DMF = *N,N*-dimetilformammide; DMSO = dimetilsolfossido; Et₂O = dietil etere; EtOAc = etil acetato; EtOH = etanolo; K₂CO₃ = carbonato di potassio; MeOH = metanolo; MeCN = acetonitrile; MTBE = Metilterzbutiletere; MgSO₄ = solfato di magnesio anidro; Na₂SO₄ = solfato di sodio anidro; THF = tetraidrofurano; sat. = soluzione acquosa satura; e

xii. I nomi IUPAC sono stati generati utilizzando 'SmiToSd', un programma proprietario costruito attorno al toolkit di OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>), o Canvas, un diverso programma proprietario. 'SmiToSd' è stato utilizzato per denominare gli Esempi da 1 a 22 e da 25 a 42 e Canvas è stato utilizzato per denominare gli Esempi 23, 24 e da 43 a 71. 'SmiToSd' non ha riconosciuto automaticamente la stereochimica del gruppo ciclobut-1-ile 3-sostituito presente in alcuni degli Esempi, quindi i nomi di questi Esempi sono stati modificati manualmente per includere la corretta stereochimica del ciclobutile. Inoltre, come affermato nell'introduzione, i composti comprendono un nucleo imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one. Tuttavia, in alcuni Esempi il nome IUPAC descrive il nucleo come un imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one. I nuclei imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one e imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one sono tuttavia gli stessi, con la convenzione di denominazione leggermente diversa a causa dei gruppi periferici.

Esempio 1

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one



Idruro di sodio (dispersione al 60% in olio minerale) (21,14 g, 528,56 mmol) è stato aggiunto in porzioni a 3-(dimetilammino)propan-1-olo (27,3 g, 264,27 mmol) in DMF (500 ml) a 10°C per un periodo di 20 minuti sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (50,0 g, 132,14 mmol) è stato aggiunto in porzioni alla miscela di reazione a 10°C per un periodo di 20 minuti sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (300 ml) ed essiccato sotto vuoto. Il solido essiccato è stato tritato con EtOAc (2 L) e filtrato. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cristallizzazione da MeCN per fornire il prodotto desiderato (50,0 g, 82%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.04 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.49 (2H, t), 2.93-3.07 (2H, m), 3.56-3.67 (5H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.43 (2H, t), 5.10 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.71 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462.3.

Il materiale del titolo (49,5 g, 107,25 mmol) è stato sospeso in MeCN (300 ml) per dare una soluzione densa libera di agitare. Questa

soluzione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per una notte per dare una soluzione meno densa. Il materiale è stato filtrato, lavato con MeCN freddo (0°C) (200 ml) ed essiccato per una notte sotto vuoto a 30°C per dare il materiale del titolo nella forma A cristallina (48 g, 97%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.81 - 1.99 (4H, m), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.73 (2H, qd), 3.51 (3H, s), 3.59 (2H, t), 4.07 (2H, dd), 4.37 (2H, t), 5.14 (1H, ddd), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.95 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462.6.

Il filtrato in sospensione e i lavaggi sono stati combinati e fatti evaporare per recuperare ulteriore materiale del titolo (580 mg, 1,172%) come un solido crema pallido. Il materiale ottenuto con la suddetta procedura è stato determinato essere la forma A cristallina ed è stato analizzato mediante XRPD per fornire un diffrattogramma a raggi X con i seguenti picchi caratteristici.

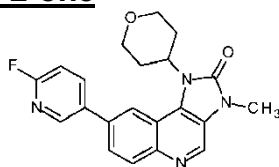
Tabella 1: Picchi di diffrazione di raggi X su polveri caratteristici per la Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

Angolo 2-Theta (2θ)	Intensità (%)
3.9	100
11.6	78
21.3	32
22.2	28
10.7	25

7.7	21
15.4	20
16.9	18
17.4	15
18.4	14

8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one può essere preparato secondo la seguente procedura.

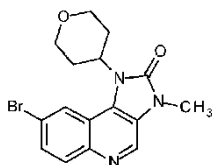
Intermedio A1: 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one



Tetracloruro di disodio monopalladio(IV) (0,975 g, 3,31 mmol) è stato aggiunto a 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (60,0 g, 165,64 mmol), acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (25,7 g, 182,21 mmol), K_2CO_3 (68,7 g, 496,93 mmol) e acido 3-(di-*terz*-butilfosfino)propan-1-solfonico (0,445 g 1,66 mmol) in 1,4-diossano (400 ml) e acqua (100 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata a 80°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto. Il solido risultante è stato disciolto con DCM (18 L) e la miscela filtrata attraverso celite per rimuovere i residui di palladio. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (60,0 g, 96%) come un solido bianco, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.01 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.57-3.68 (5H, m), 4.16-4.31 (2H, m), 5.11 (1H, t), 6.98-7.19 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 8.16 (1H, td), 8.30 (1H, dd), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.77 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379.2.

Intermedio A2: 8-Bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

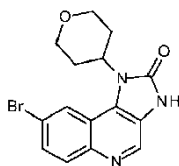


Una soluzione di idrossido di sodio (10,34 g, 258,48 mmol) in acqua (900 ml) è stata aggiunta ad una miscela agitata di 8-bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (60,0 g, 172,32 mmol), iodometano (48,9 g, 344,63 mmol) e bromuro di tetrabutylammonio (5,55 g, 17,23 mmol) in DCM (1500 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata per 16 ore poi DCM rimosso a pressione ridotta. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (58,0 g, 93%) come un solido marrone, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.81-1.98 (2H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.63 (2H, td), 4.05-4.35 (2H, m), 4.93 (1H, t), 7.69 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.71 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 364.

Su più larga scala, 8-bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (1300 g, 3,73 mol) è stato caricato nel recipiente insieme a bromuro di tetrabutylammonio (130 g, 0,40 mol) e 2-MeTHF

(20,8 L). Una soluzione di NaOH (240 g, 6,00 mol) in acqua (20,8 L) è stata poi aggiunta in 5 minuti con una esotermia osservata da 18-24°C. La miscela bifasica è stata riscaldata fino a 42-48°C prima dell'aggiunta di ioduro di metile (465 ml, 7,47 mol) come soluzione in 2-MeTHF (930 ml). La reazione è stata agitata a 45°C per 17 ore, a quel punto l'analisi HPLC ha mostrato il 2,9% di materiale di partenza e il 97,1% di prodotto. La miscela di reazione è stata combinata con quella degli altri lotti su larga scala per la concentrazione sotto vuoto. La sospensione acquosa risultante è stata poi rimessa nel recipiente e posta in sospensione per 1 ora con il materiale del prodotto ottenuto dai lotti di sviluppo combinati a questo punto. Il prodotto è stato quindi isolato mediante filtrazione, lavato con acqua (2 x 12 L) prima dell'essiccazione in stufa sotto vuoto a 40°C. In totale sono stati isolati 3479 g di 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one. I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti dai lotti precedenti.

Intermedio A3: 8-Bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



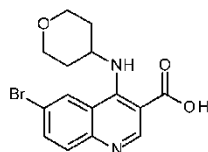
Trietilammina (143 ml, 1025,07 mmol) è stata aggiunta all'acido 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilico (120 g, 341,69 mmol) in DMF (600 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata per 30 minuti poi è stato aggiunto difenil fosforazidato (113 g, 410,03 mmol). La miscela risultante è stata agitata

per 30 minuti a temperatura ambiente poi a 60°C per 2 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e la miscela di reazione diluita con acqua. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (250 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (120 g, 101%) come un solido marrone, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-1.95 (2H, m), 2.59-2.80 (2H, m), 3.58 (2H, td), 3.98-4.11 (2H, m), 4.75-5.04 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.71 (1H, s), 11.71 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

Su più larga scala, l'acido 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilico (2011 g, (2005 g attivi), 5,71 mol) è stato aggiunto al recipiente con DMF (18,2 L). Trietilamina (4,7 L, 33,72 mol) è stata aggiunta con una endotermia osservata da 21-18°C. Difenil fosforazidato (1600 ml, 7,42 mol) è stato aggiunto in 10 minuti con una esotermia osservata da 21°C a 23°C nell'arco dell'aggiunta. L'esotermia è continuata con il lotto che raggiunge 55°C dopo 1 ora (camicia mantenuta a 30°C) con evoluzione di gas. La reazione inizialmente è andata in soluzione con un precipitato che si è poi formato dopo circa 30 minuti. Una volta che la temperatura si è stabilizzata, il lotto è stato analizzato mediante HPLC che mostra il consumo del materiale di partenza e il 99% di prodotto. Il lotto è stato riscaldato fino a 60°C per ora con HPLC che indica nuovamente il consumo del materiale di partenza e il 98% di prodotto. Il lotto è stato concentrato sotto vuoto ad un volume minimo (~3 volumi) e il residuo

aggiunto all'acqua (17 L) risciacquando con un'ulteriore porzione di acqua (10 L). La miscela è stata posta in sospensione per 1 ora e filtrata, lavaggio con acqua (2x 17 L). Il solido è stato poi reintrodotta nel recipiente e posto in sospensione in una soluzione satura di NaHCO_3 (10 L) e MeOH (495 ml) per 1 ora. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, lavaggio con acqua (2x 3,5 L) e poi essiccato in stufa sotto vuoto a 40°C per 116 ore per ottenere 2023 g di materiale desiderato. I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti dai lotti precedenti.

Intermedio A4: Acido 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilico

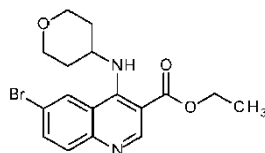


Una soluzione di idrossido di sodio (79 g, 1977,60 mmol) in acqua (1500 ml) è stata aggiunta ad una miscela agitata di etil 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilato (150 g, 395,52 mmol) in MeOH (1500 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata a 70°C per 2 ore poi il solvente rimosso a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata regolata a $\text{pH}=3$ con acido cloridrico 2M. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (500 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (120 g, 86%) come un solido bianco, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.75-1.82 (2H, m), 2.05-2.09 (2H, m), 3.85-3.94 (5H, m),

7.95 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.01 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351.1.

Su più larga scala, etil 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilato (1925 g, 5,08 mol) è stato caricato nel recipiente con EtOH (12,5 L). NaOH 2M (12,5 L, 25,03 mol) è stato poi aggiunto con una esotermia da 22-35°C per i 20 minuti di aggiunta. Il lotto è stato riscaldato fino a 70-80°C per 17 ore, a quel punto l'HPLC ha indicato il 98,3% di prodotto e <1% di materiale di partenza. Il lotto è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere EtOH e reintrodotta nel recipiente. È stata poi aggiunta una soluzione di HCl 2M (13 L) fino ad ottenere pH 5-6 mantenendo una temperatura del lotto inferiore a 50°C. È stata osservata una esotermia da 20-32°C per i 40 minuti di aggiunta. Si è formato un precipitato che è stato posto in sospensione a 20-25°C per 1,5 ore prima della filtrazione, lavaggio con acqua fino a pH neutro (3x 7 L). Il solido raccolto è stato essiccato sotto vuoto a 70°C per dare 1794 g di materiale desiderato. I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti dai lotti precedenti.

Intermedio A5: Etil 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilato

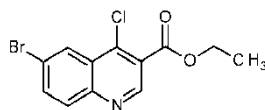


DIPEA (139 ml, 794,75 mmol) è stata aggiunta a etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato (100 g, 317,90 mmol) e tetraidro-2H-piran-4-ammina (35,4 g, 349,69 mmol) in DMA (1000 ml) a temperatura

ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata a 60°C per 16 ore poi il solvente rimosso a pressione ridotta. La miscela è stata azeotropata due volte con toluene per fornire il materiale desiderato (150 g, 124%) come un solido marrone, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (3H, t), 1.58-1.75 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.40 (2H, t), 3.81-3.98 (2H, m), 3.98-4.19 (1H, m), 4.37 (2H, q), 7.82 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.56 (1H, s), 8.86 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 378,380.

Su più larga scala, etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato (2196 g, (1976 g attivi), 6,28 mol) è stato caricato nel recipiente con DMA (16 L). Tetraidro-2H-piran-4-ammina (1224 g, 12,10 mol) è stata aggiunta in 10 minuti con una esotermia osservata di 21-27°C. È stata aggiunta DIPEA (3,5 L, 20,09 mol) senza alcuna esotermia osservata. La miscela è stata riscaldata fino a 75-85°C e la soluzione risultante agitata per 18,5 ore a 80°C. HPLC ha indicato il consumo del materiale di partenza e il 99,2% di prodotto. La reazione è stata raffreddata fino a 50°C e poi versata in acqua (50 L). La sospensione risultante è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente e i solidi isolati mediante filtrazione, lavaggio con acqua (8 L poi 2 x 4L). Il solido è stato essiccato sotto vuoto a 40°C per 55 ore per dare 2307 g di materiale desiderato. I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti dai lotti precedenti.

Intermedio A6: Etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato

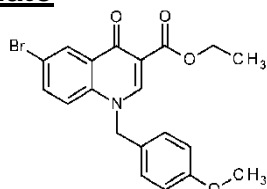


DMF (0,119 ml, 1,54 mmol) è stata aggiunta a etil 6-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]-4-ossochinolin-3-carbossilato (160 g, 384,37 mmol) in cloruro di tionile (800 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La miscela risultante è stata agitata a 75°C per 16 ore poi il solvente rimosso a pressione ridotta. La miscela risultante è stata azeotropata due volte con toluene, poi è stato aggiunto *n*-esano (500 ml). Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con *n*-esano (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (100 g, 83%) come un solido marrone. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.47 (3H, t), 4.51 (2H, q), 7.95 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.60 (1H, d), 9.24 (1H, s). *Spettro di massa*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 314, 316.

Su più larga scala, etil 6-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]-4-ossochinolin-3-carbossilato (5765 g, 13,85 mol) è stato caricato nel recipiente con cloruro di tionile (28,8 L). È stata osservata una esotermia da 20-26°C. È stata aggiunta DMF (4,4 ml) senza alcuna esotermia osservata e il lotto è stato riscaldato fino a 75°C e agitato per 17 ore. HPLC ha mostrato l'1,3% di materiale di partenza rimasto con il 98,0% di prodotto. La reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo azeotropato con toluene (25 L). Il solido risultante è stato poi posto in sospensione in eptano (18,5 L) per 2,5 ore, filtrato e lavato con eptano (3 x 4 L). Il solido è stato essiccato sotto vuoto a 35°C per dare 4077 g del materiale desiderato (resa grezza 93%) che conteneva ~5% di etil 6-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]-4-ossochinolin-3-carbossilato

oltre a ~4% di prodotto di idrolisi dalla HPLC (90% puro). Il materiale grezzo (4077 g) è stato reintrodotta nel recipiente e ritrattato con cloruro di tionile (14,5 L) e DMF (2,2 ml). La miscela è stata riscaldata fino a 75°C per 40 ore. Il cloruro di tionile è stato rimosso sotto vuoto e il residuo azeotropato con toluene (10 L). Il residuo è stato posto in sospensione in eptano (18 L) per ~16 ore a 20°C. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, una porzione è stata filtrata sotto azoto e lavata con eptano (3 L) per fornire 2196 g di materiale desiderato (90% saggio NMR, 99% mediante HPLC). Il resto del lotto è stato filtrato sotto aria e lavato con eptano (3 L) per fornire 1905 g del materiale desiderato (88% saggio NMR, 99% mediante HPLC). I solidi gialli sono stati combinati per ulteriore lavorazione (4101 g, 3653 g attivi, resa 83%, 99% mediante HPLC).

Intermedio A7: Etil 6-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]-4-ossochinolin-3-carbossilato

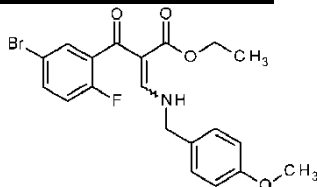


DBU (102 ml, 679,62 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metossifenil)metilammino]prop-2-enoato (296,5 g, 679,62 mmol), in acetone (1,2 L) a temperatura ambiente per un periodo di 2 minuti. La soluzione risultante è stata agitata per 16 ore, poi il solido rimosso mediante filtrazione e lavato con MTBE per fornire il materiale desiderato (180 g, 64%) come solido

giallo chiaro. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (3H,t), 3.71 (3H, s), 4.25 (2H,q), 5.60 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.80-7.90 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 418.

Su più larga scala, etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metossifenil)metilammino]prop-2-enoato (8434 g, (7730 g presunti attivi), 17,71 mol) è stato caricato nel recipiente con acetone (23,2 L) a 15°C. DBU (2,8 L, 18,72 mol) è stato aggiunto in 25 minuti con una esotermia osservata da 18-23°C nell'arco dell'aggiunta. Un precipitato si è formato dopo ~25 minuti e il lotto ha continuato verso l'esotermia raggiungendo un massimo di 37°C dopo 1 ora. La reazione è stata agitata a 20°C per 16,5 ore, a quel punto l'HPLC ha indicato il consumo del materiale di partenza e il 96,5% di prodotto. Il precipitato risultante è stato raccolto mediante filtrazione e lavaggio con TBME (4x 3,4 L). Il solido è stato poi essiccato sotto vuoto a 40°C per dare 6033 g del materiale desiderato come un solido bianco (resa 81,6% in 3 passaggi, purezza 99,8% mediante HPLC). I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti nei lotti precedenti.

Intermedio A8: Etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metossifenil)metilammino]prop-2-enoato

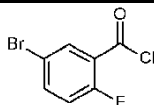


(E)-Etilil 3-(dimetilammino)acrilato (98 g, 685,00 mmol) è stato aggiunto in porzioni a 5-bromo-2-fluorobenzoil cloruro (163 g, 685 mmol) e DIPEA (120 ml, 685,00 mmol) in toluene (800 ml) a 10°C per un periodo di 10 minuti. La soluzione risultante è stata agitata a 70°C per 16 ore poi lasciata raffreddare. (4-Metossifenil)metanammina (94 g, 685 mmol) è stata aggiunta alla miscela per un periodo di 20 minuti a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata agitata per 3 ore poi la miscela di reazione è stata diluita con DCM (4 L) e lavata con acqua (3 x 1 L). La fase organica è stata essiccata su Na₂SO₄, filtrata e fatta evaporare per dare il materiale desiderato (300 g, 100%) come olio marrone, che è stato utilizzato immediatamente nella reazione successiva senza ulteriore purificazione. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 436.*

Su più larga scala, 5-bromo-2-fluorobenzoil cloruro (4318 g, 4205 g attivi, 17,71 mol) è stato caricato nel recipiente come una soluzione in toluene (7,5 L). È stata aggiunta DIPEA (3150 ml, 18,08 mol) senza alcuna esotermia osservata. Etil-3-(dimetilammino)acrilato (2532 g, 17,71 mol) è stato aggiunto in porzioni in 30 minuti mantenendo una temperatura del lotto <40°C. Si è osservata una esotermia da 21-24°C per i 30 minuti di aggiunta con un'ulteriore lento aumento fino a 38°C in 1 ora. La reazione è stata agitata a 20-30°C per 16,5 ore. 4-Metossibenzilammina (2439 g, 17,78 mol) è stata aggiunta in porzioni in 30 minuti mantenendo una temperatura del lotto <40°C. Si è osservata una esotermia di 25-30°C nell'arco dell'aggiunta con

raffreddamento fornito da una ridotta temperatura della camicia di 15°C. La reazione è stata agitata per 4 ore a 20-30°C, dopo di che HPLC ha indicato il 93,2% di materiale desiderato. Il lotto è stato diviso per il work-up con ciascuna metà della miscela diluita con DCM (28,6 L) e lavata con acqua (3 x 7,8 L). Le sostanze organiche sono state essiccate su MgSO₄ (~550 g) e filtrate, lavaggio con DCM (4 L). Le sostanze organiche combinate sono state poi concentrate per fornire 8444 g del materiale desiderato come un olio (8434 g, resa 106%, purezza 94,7% mediante HPLC). I dati analitici erano coerenti con quelli ottenuti dai lotti precedenti.

Intermedio A9: 5-Bromo-2-fluorobenzoil cloruro



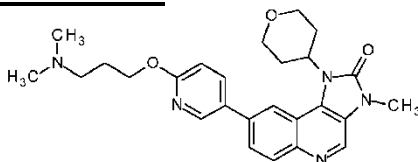
Cloruro di tionile (75,0 ml, 1027,36 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia all'acido 5-bromo-2-fluorobenzoico (150 g, 684,91 mmol), in toluene (1,2 L) e DMF (12 ml) a temperatura ambiente per un periodo di 1 ora. La miscela risultante è stata agitata a 70°C per 16 ore, poi la miscela è stata lasciata raffreddare e concentrata sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (160 g, 98%) come olio giallo chiaro, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 8.02 (1H, d).

Su più larga scala, acido 3-bromo-6-fluorobenzoico (3888 g, 17,75 mol) è stato caricato nel recipiente a 20°C seguito da toluene (29,2 L). È stato aggiunto cloruro di tionile (1950 ml, 26,88 mol), seguito da DMF (310 ml) senza alcuna esotermia osservata. La miscela è stata

riscaldata fino a 65-75°C (soluzione ottenuta al di sopra di ~45°C) senza alcuna esotermia osservata e leggera evoluzione di gas. La reazione è stata agitata per 40 ore a questa temperatura, a quel punto l'analisi HPLC ha mostrato l'87,6% di prodotto, il 3,4% di materiale di partenza. La reazione è stata concentrata sotto vuoto e azeotropata con toluene (18 L) per dare 4328 g del materiale desiderato (resa 103%, 87,3% mediante HPLC).

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one può anche essere preparato direttamente da 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one nel modo seguente:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one



Cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (0,070 g, 0,09 mmol) è stato aggiunto a 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (3,2 g, 8,83 mmol), K₂CO₃ (3,66 g, 26,50 mmol)) e *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (3,25 g, 10,60 mmol) in 1,4-diossano (80 ml) e acqua (15 ml) sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a 90°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata e diluita con EtOAc (500 ml) e lavata in sequenza con acqua (2 x 100 ml), e salamoia satura (100 ml). Lo strato

organico è stato essiccato su Na_2SO_4 , filtrato e il volume ridotto a circa 80 ml sotto vuoto. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con Et_2O (10 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (2,80 g, 68,7%) come un solido bianco. Dati analitici coerenti con il materiale sintetizzato mediante una via alternativa.

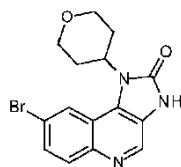
Su più larga scala, 8-bromo-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (1700,1 g) è stato sospeso in EtOH (20,4 L) in un recipiente da 50 L poi aggiunti K_2CO_3 (1948,7 g) e *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (1731,4 g). EtOH (6,8 L) e acqua purificata (5,1 L) sono stati aggiunti alla miscela seguiti dall'aggiunta di cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)] palladio(II) (37,3 g). La miscela è stata riscaldata a riflusso (77-80°C) e agitata per 30 minuti a riflusso poi raffreddata fino a 20°C prima di essere distillata a pressione ridotta ad un volume di 12,6 L. Il lotto è stato poi raffreddato fino a 15-25°C e aggiunta acqua purificata (19,9 L). Il lotto è stato agitato per 1 ora e 5 minuti, filtrato e il residuo di filtrazione lavato con acqua purificata (3 x 3,7 L), poi essiccato sotto vuoto a 40°C per fornire il materiale grezzo desiderato (1978 g, 91,3%). La reazione è stata ripetuta su scala simile per fornire ulteriori 2084 g di materiale grezzo. La purificazione di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one grezzo (2066,9 g) è stata effettuata in 6 porzioni di 350 g o meno. 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-

c]chinolin-2-one grezzo (350,1 g) è stato caricato in un pallone da 10 L con EtOH (7,7 L) e riscaldato fino a formare una soluzione (68-73°C). È stato aggiunto carbone attivo (35 g) e la soluzione è stata agitata a 70-75°C per 1 ora. La soluzione calda è stata filtrata utilizzando un imbuto sinterizzato a porosità 3 attraverso un tampone di celite (~40 g) in piccole porzioni per garantire che il prodotto rimanga in soluzione. Il tampone di celite è stato lavato con EtOH caldo (2 L) per rimuovere qualsiasi prodotto residuo sulla celite e il filtrato iniziale caricato nel recipiente e il filtrato lavato è stato conservato in una damigiana. Questo processo è stato ripetuto con le porzioni rimanenti di materiale grezzo. Dopo il completamento delle 6 filtrazioni a caldo effettuate nell'arco di 2 giorni, il filtrato nel recipiente è stato distillato a pressione ridotta fino a quando è stato possibile aggiungere il filtrato rimanente (mantenuto in una damigiana). Il lotto è stato poi riscaldato fino a quando si è formata una soluzione (69°C) e la distillazione è stata poi continuata fino a quando il volume nel recipiente era pari a 5 volumi del materiale in ingresso (temperatura massima del lotto di distillazione = 55°C). La distillazione è stata interrotta e il lotto è stato raffreddato fino a 5-15°C, filtrato, lavato con EtOH (2,3 L) ed essiccato per dare il prodotto puro desiderato (1926 g, resa 93,2%).

Dati analitici coerenti con il materiale sintetizzato mediante vie alternative / scale diverse.

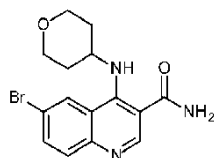
Intermedio A3, 8-Bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one può anche essere preparato nel modo seguente:

Intermedio A3: 8-Bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



1,3,5-Tricloro-1,3,5-triazin-2,4,6-trione (18,9 g, 81,9 mmol) è stato aggiunto in porzioni a una miscela di 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossammide (57,3 g, 163,7 mmol) e DBU (54,7 g, 360,1 mmol) in MeOH (500 ml) a 0°C. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela risultante è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e il residuo triturato con una miscela di etere di petrolio / EtOAc (5:1, 1000 ml) per fornire il materiale desiderato (46,0 g, 81%) come un solido giallo. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.64 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.79 - 3.89 (2H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 7.62 (1H, bs), 7.70-7.85 (2H, m), 7.89 (1H, d), 8.12 (1H, bs), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s).

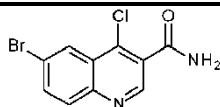
Intermedio A10: 6-bromo-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossammide



Una miscela di 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossammide (50 g, 175,4 mmol), tetraidro-2H-piran-4-ammina (26,2 g, 193 mmol) e DIPEA (56,13 ml, 438,5 mmol) in DMA (500 ml) è stata agitata a 90°C

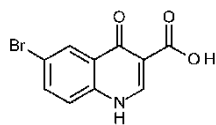
per una notte. La miscela è stata lasciata raffreddare e versata in acqua (1500 ml). Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua (2 x 200 ml) ed essiccato a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (57,3 g, 93%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.88-1.92 (2H, m), 2.59 - 2.78 (2H, m), 3.50 - 3.62 (3H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.92-4.98 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.74 (1H, s).

Intermedio A11: 6-Bromo-4-clorochinolin-3-carbossamide



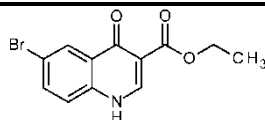
DMF (1,506 ml, 19,37 mmol) è stata aggiunta all'acido 6-bromo-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilico (51,93 g, 193,72 mmol) e cloruro di tionile (353 ml, 4843,07 mmol) a temperatura ambiente e la soluzione risultante agitata a 70°C per 2 ore sotto un'atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e il residuo azeotropato con toluene per fornire 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbonil cloruro (62,13 g). 6-Bromo-4-clorochinolin-3-carbonil cloruro è stato disciolto in DCM (420 ml) e aggiunto in porzioni all'idrossido di ammonio (251 ml, 1937,23 mmol) a 0°C in 15 minuti. Il solvente organico è stato rimosso a pressione ridotta e il solido raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua, Et₂O e poi essiccato per fornire il materiale desiderato (52,8 g, 95%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 - 8.11 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 287.

Intermedio A12: Acido 6-bromo-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilico



Idrossido di sodio 2N (506 ml, 1011,43 mmol) è stato aggiunto ad una sospensione agitata di etil 6-bromo-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato (59,9 g, 202,29 mmol) in EtOH (590 ml) e la soluzione risultante è stata agitata a 75°C per 1,5 ore. È stata aggiunta acqua e la miscela è stata raffreddata fino a 0°C. Il pH della soluzione è stato regolato fino a 3 utilizzando acido cloridrico e il precipitato raccolto mediante filtrazione. Il solido è stato lavato con acqua, EtOH/acqua (1:1) poi Et₂O prima di essere essiccato per fornire il materiale desiderato (51,9 g, 96%) come un solido beige. *Spettro NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.93 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 270.

Intermedio A13: Etil 6-bromo-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato



Difenil etere (870 ml) è stato riscaldato fino a 240°C, poi dietil 2-[[[(4-bromofenil)ammino]metiliden]propandioato (75 g, 219,18 mmol) aggiunto in porzioni. La miscela è stata agitata a 240°C per 60 minuti in un pallone dotato di apparecchio di dean-stark. Dopo il raffreddamento (25°C) si è formato un solido cristallizzato. La miscela è stata diluita con Et₂O e il solido è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con Et₂O ed essiccato per fornire il materiale desiderato (59,9 g) come un solido cristallizzato beige, che è stato utilizzato senza purificazione o caratterizzazione.

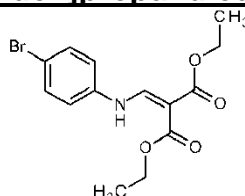
Intermedio

A14:

Dietil

2-[(4-

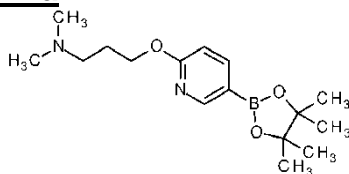
bromofenil)ammino]metiliden]propandioato



Dietil 2-(etossimetilen)malonato (71,5 ml, 354,02 mmol) è stato aggiunto a 4-bromoanilina (42 g, 244,15 mmol) in EtOH (420 ml) e la miscela risultante è stata agitata a 78°C per una notte. Dopo raffreddamento fino a 10°C il solido bianco è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con eptano ed essiccato per fornire il materiale desiderato (75 g, 90%) come un solido cristallizzato bianco. *Spettro NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 4.10 - 4.27 (4H, m), 7.38 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.37 (1H, bs). *Spettro di massa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 344.

La preparazione di *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina è descritta di seguito.

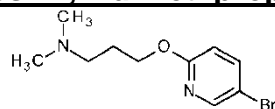
***N,N*-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina**



Butillitio (2,5N, 4,8 ml, 50,96 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 3-(5-bromopiridin-2-il)ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina (2,07 g, 7,99 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-ilossi)-1,3,2-

diossaborolano (2,79 g, 15,00 mmol) in THF (20 ml) a -78°C in 10 minuti sotto un'atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata agitata per 4 ore a 18°C. La reazione è stata poi spenta mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio poi ripartita tra EtOAc (100 ml) e acqua (100 ml). Lo strato organico è stato concentrato sotto vuoto e il residuo purificato mediante FCC, eluendo con EtOAc/etere di petrolio (1:3) per fornire il materiale desiderato (270 mg, 11%) come un solido giallo. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 225.*

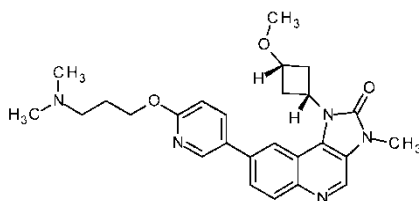
3-(5-Bromopiridin-2-il)ossi-N,N-dimetilpropan-1-ammina



3-(Dimetilammino)propan-1-olo (3,09 g, 29,95 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di idruro di sodio (2,4 g, 60,00 mmol) in DMF (50 ml) per un periodo di 20 minuti a temperatura ambiente. 5-Bromo-2-fluoropiridina (5,81 g, 33,01 mmol) è stata aggiunta e la soluzione risultante è stata agitata per 4 ore a 30°C. La reazione è stata poi spenta mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio e la miscela risultante concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante FCC, eluendo con DCM/MeOH in Et₂O (10:1) per fornire il materiale desiderato (5,2 g, 67%) come olio giallo. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 259.*

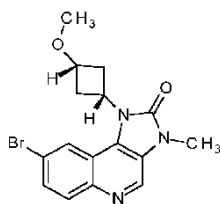
Esempio 2

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one



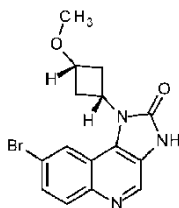
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,074 g, 1,79 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di 8-bromo-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one (13 g, 35,89 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (13,15 g, 43,07 mmol) e carbonato di cesio (23,39 g, 71,78 mmol) in 1,4-diossano (200 ml) e acqua (40 ml) sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a 90°C per 3 ore prima di essere lasciata raffreddare. La miscela di reazione è stata concentrata e diluita con EtOAc (750 ml), e lavata in sequenza con acqua (2 x 150 ml), e salamoia satura (20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na_2SO_4 , filtrato e fatto evaporare per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (12,50 g, 75%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (2H, q), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.72 - 2.92 (2H, m), 3.01 (2H, d), 3.21 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.79 - 3.95 (1H, m), 4.37 (2H, t), 5.12 (1H, t), 6.97 (1H, d), 7.82 - 7.98 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.19 (2H, dd), 8.42 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.87 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462.

Intermedio B1: 8-Bromo-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Ioduro di metile (11,49 ml, 183,81 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di 8-bromo-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (32 g, 91,90 mmol), idrossido di sodio (5,51 g, 137,85 mmol) e bromuro di tetrabuttilammonio (2,94 g, 9,19 mmol) in DCM (400 ml) e acqua (300 ml) e la miscela risultante agitata a temperatura ambiente per 12 ore. DCM è stato rimosso sotto vuoto e il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (25,00 g, 75%) come un solido giallo pallido. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.72 - 2.86 (2H, m), 2.9 - 3.08 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.85 - 3.89 (1H, m), 4.88 - 5.06 (1H, m), 7.74 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 362, 364.

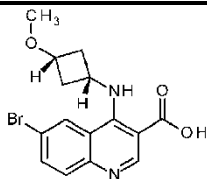
Intermedio B2: 8-Bromo-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Trietilammina (39,3 ml, 281,89 mmol) è stata aggiunta all'acido 6-bromo-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilico (33 g, 93,96 mmol) in DMF (200 ml) a temperatura ambiente. Dopo agitazione per 30 minuti è stato aggiunto difenil fosforazidato (28,4 g,

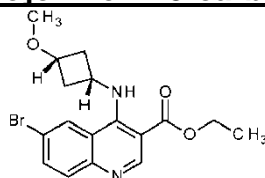
103,36 mmol) e la miscela risultante è stata agitata a 60°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua (500 ml), il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (32,0 g, 98%) come un solido giallo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.75 - 2.82 (2H, m), 2.9 - 3.05 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.80 - 3.90 (1H, m), 4.85 - 4.99 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.69 (1H, s), 10.42 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 348, 350.

Intermedio B3: Acido 6-bromo-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilico



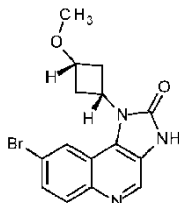
Idrossido di sodio (190 ml, 379,70 mmol) è stato aggiunto a etil 6-bromo-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilato (36 g, 94,92 mmol) in una miscela di MeOH (120 ml) e THF (120 ml) e la miscela risultante agitata a 60°C per 3 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e la miscela regolata a pH 3 con acido cloridrico 2M. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (300 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (33,0 g, 99%) come un solido giallo pallido, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351.

Intermedio B4: Etil 6-bromo-4-[(cis-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilato



DIPEA (41,6 ml, 238,43 mmol) è stata aggiunta a etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato (30 g, 95,37 mmol) e 3-metossiciclobutan-1-ammina cloridrato (15,75 g, 114,44 mmol) in DMA (100 ml) e la miscela risultante agitata a 75°C per 5 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (36,0 g, 100%) come un solido giallo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (3H, t), 1.85-1.98(2H, m), 2.75-7.89 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.65-3.78 (1H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.35 (2H, q), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.40 (1H,d), 8.84-8.85 (1H, m). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379.

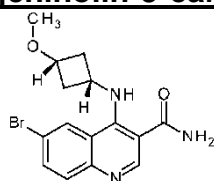
Intermedio B2: 8-Bromo-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one può anche essere preparato nel modo seguente.



DBU (5,36 ml, 35,86 mmol) è stato aggiunto in una porzione ad una miscela di 6-bromo-4-[(cis-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-

carbrossammide (6,28 g, 17,93 mmol) e 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-trione (1,667 g, 7,17 mmol) in MeOH (65 ml). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela risultante è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e il residuo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (6,48 g, 104%). Dati coerenti con il materiale prodotto dalla sintesi alternativa descritta in precedenza.

Intermedio **B5:** **6-Bromo-4-[(cis-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossammide**

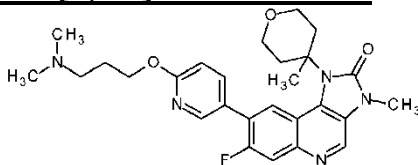


DIPEA (13,76 ml, 78,80 mmol) è stata aggiunta ad una miscela di 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossammide (7,5 g, 26,27 mmol) e 3-metossiciclobutan-1-ammina cloridrato (3,98 g, 28,89 mmol) in DMA (35 ml) e la miscela risultante è stata agitata a 100°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (250 ml) e il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (50 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (6,28 g, 68,3%) come un solido marrone chiaro, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.45 - 2.55 (2H, m), 2.76 - 2.88 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.66 (1H, q), 4 - 4.16 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.15 (1H, s), 8.59 (1H, s),

8.69 (1H, s), 9.34 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 350, 352.

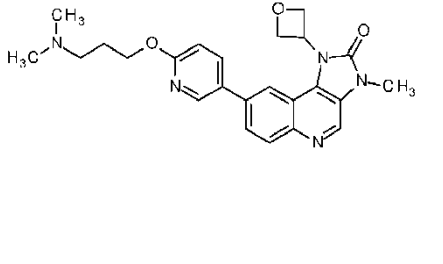
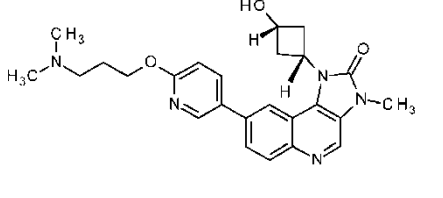
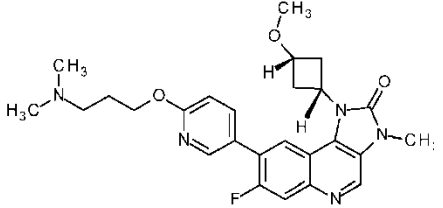
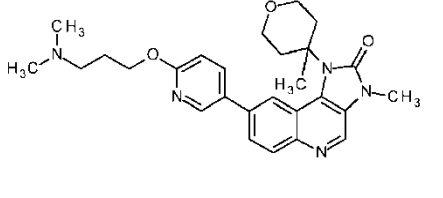
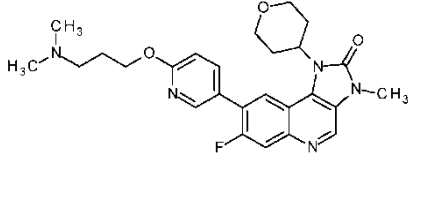
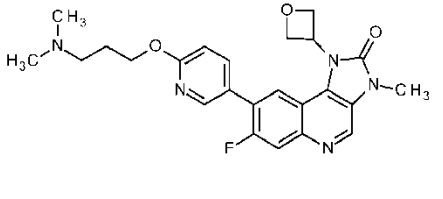
Esempio 3

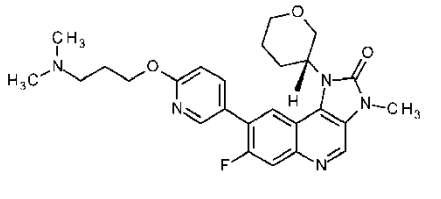
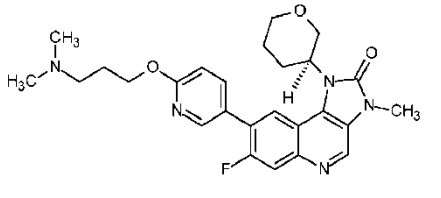
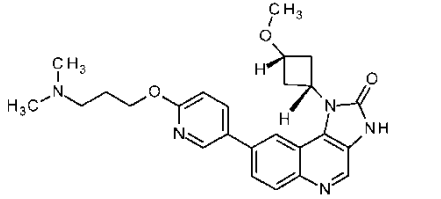
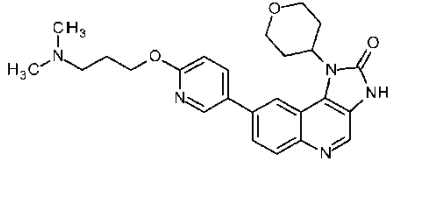
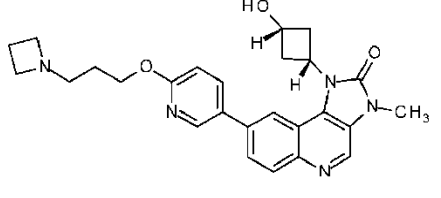
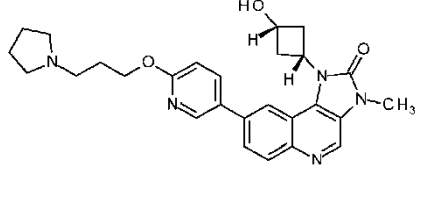
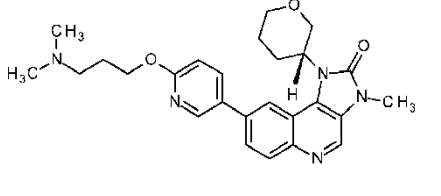
8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

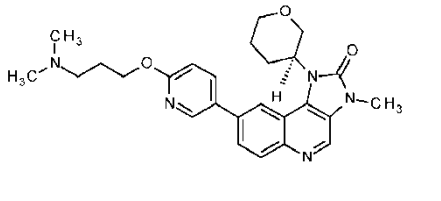
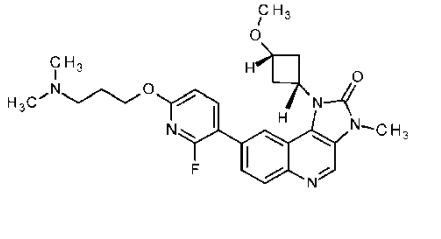
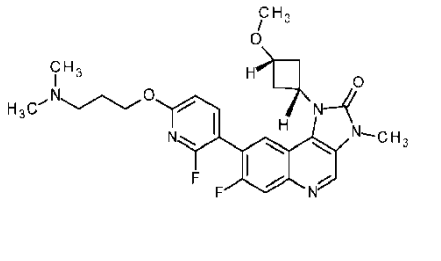
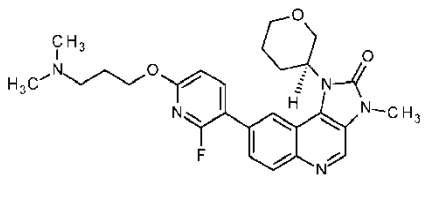
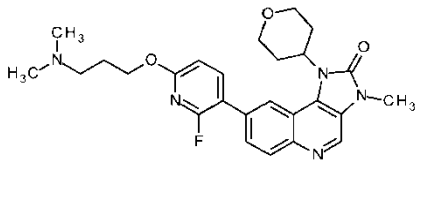
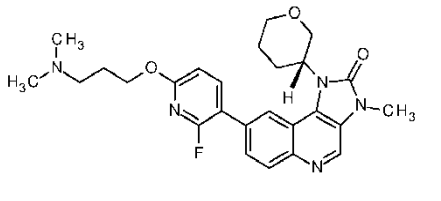


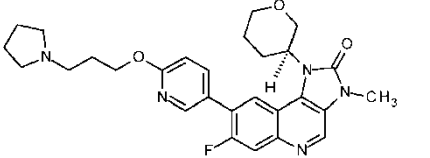
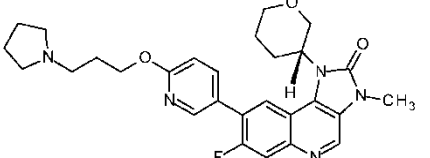
8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (0,13 g, 0,33 mmol) è stato aggiunto a *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (0,121 g, 0,40 mmol), carbonato di cesio (0,322 g, 0,99 mmol) e Pd(Ph₃P)₄ (0,038 g, 0,03 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (1 ml) sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a 80°C per 2 ore. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna Waters XBridge Prep C18 OBD, silice 5 µm, 19 mm di diametro, 100 mm di lunghezza), utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,1% di NH₃) e MeCN come eluenti. Le frazioni contenenti il composto desiderato sono state fatte evaporare fino ad essiccazione per fornire il materiale desiderato (0,050 g, 30,8%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-2.10 (7H, m), 2.18 (6H, s), 2.35-2.50 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.61-3.74 (2H, m), 4.36 (2H, t), 6.99 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.01 (1H, dt), 8.39 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.97 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

I seguenti composti sono stati sintetizzati in modo analogo utilizzando l'estere boronico appropriato e il bromuro appropriato:

Esempio	Struttura	Nome
4*		sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
5**		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
6		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
7		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
8**		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
9**		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

<p>10***</p>		<p>8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3<i>R</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one</p>
<p>11***</p>		<p>8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3<i>S</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one</p>
<p>12**</p>		<p>8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(<i>cis</i>-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>13****</p>		<p>8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>14**</p>		<p>8-[6-[3-(azetidini-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(<i>cis</i>-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>15**</p>		<p>1-(<i>cis</i>-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>16*****</p>		<p>8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3<i>R</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one</p>

17****		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
18		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
19		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
20		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
21		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
22		8-[6-(3-dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

23*****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3 <i>S</i>)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
24*****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3 <i>R</i>)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

* Reazione agitata per 18 ore a 80°C. Questo composto può anche essere isolato come sale dell'acido metansolfonico dissolvendo la base libera in DCM, trattando con acido metansolfonico (~1,1 equiv), concentrando sotto vuoto e tritutando il residuo con Et₂O.

** Reazione agitata per 2 ore a 90°C.

*** Reazione agitata per 75 minuti a 120°C.

**** La reazione ha utilizzato il materiale di partenza *terz*-butil 8-bromo-1-(ossan-4-il)-2-ossoimidazo[5,4-c]chinolin-3-carbossilato ed è stata agitata a 90°C per 2 ore. Il materiale grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,3% di acido formico) e MeCN come eluenti. Non è stato necessario alcun ulteriore passaggio di deprotezione.

***** Reazione eseguita utilizzando cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) come catalizzatore e agitata a 100°C per 3 ore.

***** Reazione agitata per 1 ora a 100°C.

Esempio 4: *Spettro NMR (base libera):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (2H, p), 2.18 (6H, s), 2.35 - 2.43 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.37 (2H, t), 5.07 (2H, dd), 5.28 (2H, t), 6.13 - 6.24 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.17 - 8.27 (1H, m), 8.50 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.94 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (2H, dt), 2.31 (3H, s), 2.59 (6H, s), 2.79 - 3.05 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.40 (2H, t), 5.07 (2H, dd), 5.27 (2H, t), 6.14 - 6.24 (1H, m), 6.99 (1H, dd), 7.99 (1H, dd),

8.15 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.53 (1H, d), 8.70 (1H, dd), 8.94 (1H, s), 9.35 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 433.6.*

Esempio 5: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.87-1.92 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.78-2.98 (4H, m), 3.50 (3H, s), 4.01-4.19 (1H, m), 4.40 (2H, t), 4.92 (1H, p), 5.26 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.41 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.85 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462.3.*

Esempio 6: *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ* 1.93 (2H, t), 2.22 (6H, s), 2.48 (2H, t), 2.77-2.79 (2H, m), 2.93 - 3.02 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.69-3.9 (1H, m), 4.37 (2H, t), 5.06 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 8.37 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.91 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

Esempio 7: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.92-1.98 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.01-2.07 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.50-2.54 (2H, m), 3.11 (2H, d), 3.36 (2H, t), 4.35-4.38 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.36 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.11-8.15 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.95 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 476.*

Esempio 8: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.92-1.96 (4H, m), 2.23 (6H, s), 2.49-2.51 (2H, m), 2.62 -2.75 (2H, m), 3.33-3.57 (5H, m), 4.05 (2H, dd), 4.37 (2H, t), 5.03-5.11 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 8.34 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.93 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

Esempio 9: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.85-1.91 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 3.53 (3H, s), 4.36 (2H, t),

5.01 (2H, t), 5.24 (2H, t), 6.13 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 8.43 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.97 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 452.

Esempio 10: *Spettro NMR:* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.78 (2H, dd), 1.90 (2H, p), 2.17 (7H, s), 2.38 (2H, t), 2.66 (1H, qd), 3.38 (1H, td), 3.49 (3H, s), 3.91 (1H, d), 4.12 (1H, dd), 4.21 (1H, t), 4.38 (2H, t), 4.91 (1H, ddd), 7.01 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.06 (1H, dt), 8.26 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 479.

Esempio 11: *Spettro NMR:* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (2H, d), 1.90 (2H, p), 2.17 (7H, s), 2.38 (2H, t), 2.61 - 2.73 (1H, m), 3.38 (1H, td), 3.50 (3H, s), 3.91 (1H, d), 4.12 (1H, dd), 4.21 (1H, t), 4.38 (2H, t), 4.86 - 4.98 (1H, m), 7.01 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.06 (1H, dt), 8.27 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 479

Esempio 12: *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.89-1.91 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.35 (2H, t), 2.78-2.83 (2H, m), 2.96-3.303 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.83 (1H, p), 4.36 (2H, t), 5.09 (1H, p), 6.97 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.43 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.87 (1H, s), 11.54 (1H, bs). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 448.

Esempio 13: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.85-1.92 (4H, m), 2.19 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.69-2.75 (2H, m), 3.57 (2H, t), 4.04-4.09 (2H, m), 4.36 (2H, t), 5.08 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.94

(1H, dd), 8.10-8.21 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.57 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.*

Esempio 14: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.77-1.90(2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.72-2.91(4H, m), 3.09 (4H, t), 3.50 (3H, s), 4.04-4.08 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.94 (1H, p), 5.24 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.41 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.87 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 460.*

Esempio 15: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.70 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.44-2.51 (4H, m), 2.54-2.56 (2H, m), 2.79-2.95 (4H, m), 3.49 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 4.37 (2H, t), 4.93 (1H, p), 5.24 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.11(1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.87(1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

Esempio 16: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 - 1.97 (4H, m), 2.10 - 2.22 (1H, d), 2.24 (6H, s), 2.42 - 2.55 (2H, m), 2.62 - 2.77 (1H, m), 3.34 - 3.45 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.92 (1H, d), 4.10 - 4.26 (2H, m), 4.35 (2H, t), 4.89 - 5.02 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.12 - 8.19 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462.25.*

Esempio 17: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 - 1.97 (4H, m), 2.10 - 2.28 (7H, m), 2.40 (2H, t), 2.62 - 2.77 (1H, m), 3.33 - 3.47 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.93 (1H, d), 4.10 - 4.26 (2H, m), 4.35 (2H, t), 4.91 - 5.05 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 8.12 - 8.19

(1H, m), 8.35 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 462.25.

Esempio 18: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.46 (2H, t), 2.74 - 2.87 (2H, m), 2.91 - 3.07 (2H, m), 3.18 (3H,s), 3.50(3H, s), 3.75 - 3.89(1H,m), 4.32 (2H, t), 4.91 - 5.08(1H, m), 6.94 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 8.10(1H, d), 8.16 - 8.27(1H, m), 8.45 (1H, s), 8.90 (1H, s); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 73.62. *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Esempio 19: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.88 - 2.00 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.41 - 2.50 (2H, m), 2.71 - 2.83 (2H, m), 2.89-3.03 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.71 - 3.86 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.91 - 5.08 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.12 (1H, dt), 8.43 (1H, dd), 8.92 (1H, s). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 71.56ppm, 116.913ppm. *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 498.

Esempio 20: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.79-1.90 (2H, m), 2.10-2.25 (3H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 2.73 (6H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.30-3.47 (4H, m), 3.91 (1H, d), 4.10 (1H, d), 4.28 (1H, t), 4.39 (2H, t), 4.81-4.96 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.85 (1H,d), 8.14 (1H,d), 8.30 (1H, dd), 8.41 (1H, s), 8.91 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 480.

Esempio 21: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 1.94-2.04 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.62-3.71 (2H, m), 4.20 (2H, dd), 4.50 (2H,

t), 5.12-5.25 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.64 (1H, d), 8.87 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

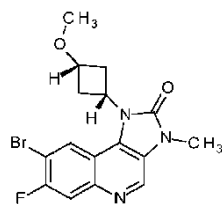
Esempio 22: *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ* 1.75-1.99 (4H, m), 2.10-2.24 (7H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.55-2.69 (1H,m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.92 (1H, d), 4.03 (1H, d), 4.24-4.97 (3H, m), 4.81-4.99 (1H, m),6.97 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.40 (1H, s), 8.90 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

Esempio 23: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.71 (4H, p), 1.78 (2H, d), 1.95 (2H, p), 2.14 (1H, d), 2.53 - 2.74 (6H, m), 3.38 (2H, td), 3.49 (3H, s), 3.91 (1H, d), 4.12 (1H, dd), 4.21 (1H, t), 4.40 (2H, t), 4.91 (1H, t), 7.01 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.06 (1H, dt), 8.26 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 506.*

Esempio 24: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.64 - 1.74 (4H, m), 1.78 (2H, d), 1.94 (2H, p), 2.14 (1H, d), 2.46 (4H, d), 2.54 - 2.6 (1H, m), 2.61 - 2.73 (1H, m), 3.34 - 3.43 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.91 (1H, d), 4.07 - 4.17 (1H, m), 4.21 (1H, t), 4.40 (2H, t), 4.84 - 4.98 (1H, m), 6.98 - 7.04 (1H, m), 7.93 (1H, d), 8.06 (1H, dt), 8.26 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.92 (1H, s); *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 506.*

Le preparazioni per gli intermedi bromo richiesti per la sintesi degli Esempi 3-24 sono già state descritte o sono state eseguite nel modo seguente mediante metilazione dei corrispondenti intermedi 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one.

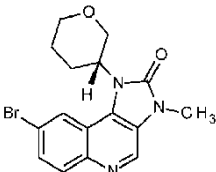
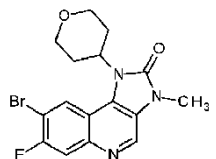
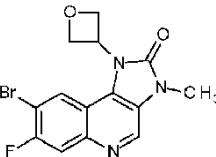
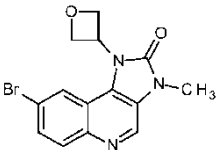
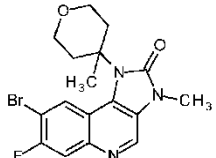
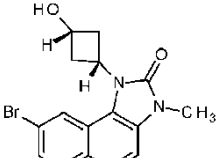
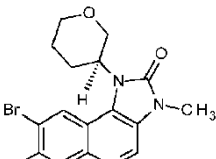
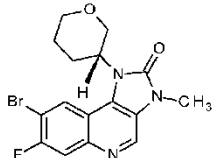
Intermedio C1: 8-Bromo-7-fluoro-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Una soluzione di idrossido di sodio (4 g, 100 mmol) in acqua (240 ml) è stata aggiunta ad una soluzione di 8-bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (23 g, 62,81mmol), ioduro di metile (13,41 g, 94,48 mmol) e bromuro di tetrabuttilammonio (2 g, 6,21 mmol) in DCM (400 ml) e la soluzione risultante agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e i solidi raccolti mediante filtrazione. Il prodotto grezzo è stato ricristallizzato da DCM:EtOAc nel rapporto di 1:2 e il solido essiccato in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (18 g, 75%) come un solido biancastro. *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.70-2.85(2H, m), 2.93-3.07(2H, m), 3.22(3H, s), 3.48(3H, s), 3.73-4.00(1H, m), 4.86-5.15(1H, m), 7.75-8.07(1H, d), 8.52-8.73(1H, d), 8.93(1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

I seguenti intermedi sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio 3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one appropriato:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio D1		8-bromo-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4- <i>c</i>]chinolin-2-one

Intermedio E1 *		8-bromo-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio F1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio G1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio H1 *		8-bromo-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio I1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio J1		8-bromo-1-(<i>cis</i> -3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio K1 **		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3 <i>S</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio L1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

* La reazione non è proseguita fino a completamento così sono stati aggiunti ulteriori ioduro di metile, idrossido di sodio e bromuro di tetrabuttilammonio e la reazione è stata agitata per ulteriori 16-18 ore.

** La reazione è stata agitata per 72 ore a temperatura ambiente.

Intermedio D1: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.82 - 1.88 (2H, m), 2.09 - 2.15 (1H, m), 2.55 - 2.78 (1H, m), 3.30 - 3.47 (1H, m) 3.48 (3H, s), 3.92 (1H,d), 4.02 - 4.22 (2H, m), 4.68-4.88 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 362.2.

Intermedio E1: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.86 (2H, m), 2.07-2.12 (1H, m), 2.61-2.75 (1H, m), 3.32-3.46 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.92-3.98 (1H, m), 4.01-4.20 (2H,m), 4.72-4.83 (1H,m),7.76 (1H,dd), 8.00 (1H,d), 8.34 (1H,d), 8.92 (1H,s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 362,364.

Intermedio F1: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ 1.88 (2H, d), 2.59 - 2.84 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.60 (2H, t), 4.06 (2H, d), 4.95 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 381.96.

Intermedio G1: *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 352.

Intermedio H1: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (3H, s), 5.01 (2H, dd), 5.22 (2H, t), 6 - 6.18 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.97 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334,336.

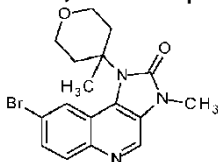
Intermedio H: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ 1.99 (3H, s), 2.00- 2.04 (2H, m), 2.98 (1H, d), 3.13 - 3.16 (1H, m), 3.32 -3.38 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.66 - 3.70 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.00 (1H, s) Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 394, 396.

Intermedio J1: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.65-2.72 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.02-4.09 (1H, m), 4.78 (1H, m), 5.26 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.92 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 348.

Intermedio K1: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.88-1.90 (2H, m), 2.09 (1H, d), 2.70 (1H, ddd), 3.36 - 3.44 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.07 (1H, dd), 4.15 (1H, t), 4.79 (1H, ddd), 7.97 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.93 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 380, 382.

Intermedio L1: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (2H, dd), 2.11 (1H, d), 2.69 (1H, ddd), 3.37 - 3.45 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.95 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 4.18 (1H, t), 4.80 (1H, ddd), 7.98 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.94 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 380,382.

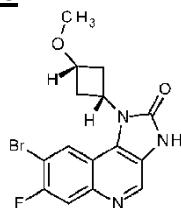
Intermedio M1, 8-bromo-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one, è stato preparato nel modo seguente:



1,1-Dimetossi-*N,N*-dimetilmetanammina (1,663 ml, 12,42 mmol) è stata aggiunta ad una sospensione agitata di 8-bromo-1-(4-metilossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (0,9 g, 2,48 mmol) in DMF (8,28 ml) sotto un'atmosfera inerte e la reazione riscaldata a 80°C per una notte. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e il prodotto grezzo è stato caricato a secco su silice e purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 2 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (0,591 g, 63,2%) come un solido giallo. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (3H, s), 2.02 (2H, ddd), 2.95 - 3.03 (2H, m), 3.36 (2H, td), 3.50 (3H, s), 3.68 (2H, dt), 7.72 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.98 (1H, s). *Spettro di massa*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 376.4.

Gli intermedi 3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one richiesti sono stati preparati mediante ciclizzazione dell'intermedio acido appropriato come segue:

Intermedio C2: 8-Bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one

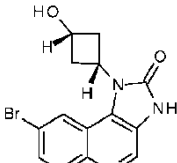


Una soluzione di acido 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilico (5,90 g, 15,98 mmol) e trietilammina (9,72 g, 96,06 mmol) in DMF (100 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, poi è stato aggiunto difenil

fosforazidato (11,02 g, 40,04 mmol). La soluzione risultante è stata agitata a 60°C per 2 ore prima di essere concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato diluito con acqua (80 ml) e i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (4,5 g, 77%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.75 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.75 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.62-8.58 (2H, t). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366.

I seguenti intermedi 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one sono stati preparati in modo analogo dagli intermedi acidi carbossilici appropriati:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio D2 *		8-bromo-1-[(3S)-ossan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio E2 *		8-bromo-1-[(3R)-ossan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio F2		8-bromo-7-fluoro-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio G2 *		8-bromo-7-fluoro-1-(ossetan-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

<p>Intermedio</p> <p>J2 *</p>		<p>8-bromo-1-(<i>cis</i>-3-idrossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
---	---	---

* La reazione è stata agitata a 60°C per 1 ora.

Intermedio D2: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.84-2.11 (3H, m), 2.62-2.76 (1H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.92-4.22 (3H, m), 4.71-4.80 (1H,m), 7.76 (1H, dd), 7.98 (2H,d), 8.32 (1H, dd), 8.71 (1H, s),11.85 (1H, bs). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

Intermedio E2: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.82-2.11 (3H, m), 2.61-2.75 (1H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.91-4.21 (3H, m), 4.69-4.78 (1H,m), 7.75 (1H, dd), 7.99 (2H,d), 8.33 (1H, dd), 8.69 (1H, s),11.70 (1H, bs). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

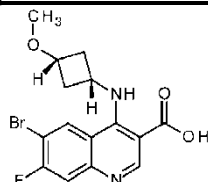
Intermedio F2: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1.88 (2H, dd), 2.71 (2H, qd), 3.59 (2H, td), 4.06 (2H, dd), 4.92 (1H, tt), 7.92 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.72 (1H, s), 11.43 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 367.92.

Intermedio G2: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.01 (2H, t), 5.20 (2H, t), 6.08 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.70-8.73 (1H, m), 8.74 (1H, s), 11.80 (1H, bs). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 338.

Intermedio J2: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.70- 2.76 (2H, m), 2.81 - 2.90 (2H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.75 (1H, p), 7.74 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.68 (1H, s), 11.62 (1H, bs). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334, 336.

I suddetti intermedi acidi sono stati preparati dall'intermedio estere corrispondente come segue:

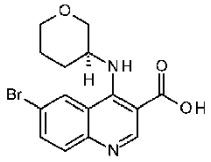
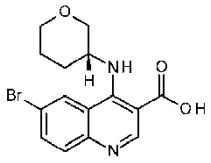
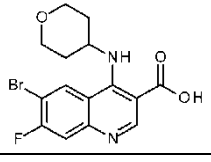
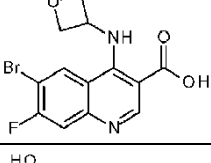
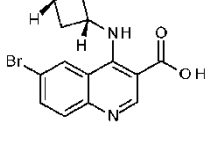
Intermedio C3: Acido 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilico



Una soluzione di idrossido di sodio (8 g, 200 mmol) in acqua (100 ml) è stata aggiunta ad una soluzione di etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilato (6,0 g 15,1 mmol) in MeOH (300 ml) e la soluzione risultante agitata per una notte a temperatura ambiente. La temperatura è stata aumentata fino a 40°C per altre 2 ore. Il valore del pH della soluzione è stato regolato fino a 5 con acido cloridrico 1,5M e i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (5,6 g) come un solido bianco che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.98-1.91 (2H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 3.17 (1H, s), 3.77-3.70 (1H, t), 4.22-4.19 (1H, t), 7.73 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.88 (1H, s), 13.27 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

I seguenti intermedi acidi carbossilici sono stati preparati in modo analogo dal precursore estere appropriato:

Intermedio	Struttura	Nome
------------	-----------	------

Intermedio D3 *		acido 6-bromo-4-[[<i>(3S)</i> -ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilico
Intermedio E3 *		acido 6-bromo-4-[[<i>(3R)</i> -ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilico
Intermedio F3 **		acido 6-bromo-7-fluoro-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilico
Intermedio G3 ***		acido 6-bromo-7-fluoro-4-(ossetan-3-ilammino)chinolin-3-carbossilico
Intermedio J3 *		acido 6-bromo-4-[[<i>(cis-3-idrossiciclobutil)</i> ammino]chinolin-3-carbossilico

* La reazione è stata agitata tra 60 - 70°C per 1 - 3 ore.

** La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte.

*** La reazione è stata eseguita utilizzando una miscela di THF e acqua come solvente ed è stata riscaldata a 65°C per 3 ore.

Intermedio D3: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.50-1.57 (1H, m), 1.61 - 1.82 (2H, m), 1.98- 2.13 (1H, m), 3.48-3.72 (3H, m), 3.89 (1H, d), 4.15 -4.26 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.31(1H, d), 8.90 (1H,s), 13.38 (1H, bs). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351.

Intermedio E3: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.50-1.56 (1H, m), 1.62 - 1.83 (2H, m), 1.99- 2.12 (1H, m), 3.50-3.71

(3H, m), 3.89 (1H, d), 4.16 -4.28 (1H, m), 7.78 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 8.30(1H, d), 8.94 (1H,s), 13.50 (1H, bs). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 351.

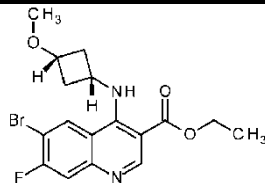
Intermedio F3: *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 369.

Intermedio G3: *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 341.

Intermedio J3: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.03-2.07 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, t), 4.21-4.35 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.58 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.02 (1H, bs). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 337, 339.

I suddetti intermedi estere sono stati preparati dagli intermedi etil 4-clochinolin-3-carbossilato appropriati come segue:

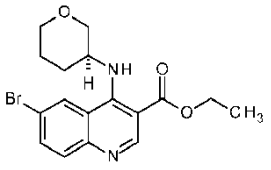
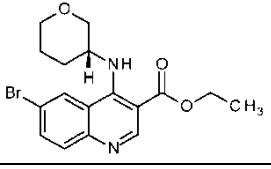
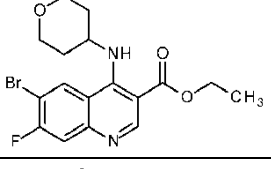
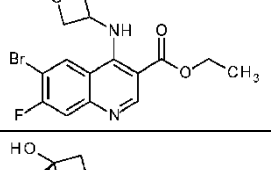
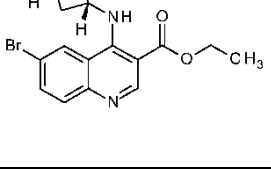
Intermedio C4: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(cis-3-metossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilato



Una soluzione di etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato (7,5 g, 22,55 mmol), 3-metossiclobutan-1-ammina cloridrato (3,41 g, 24,78 mmol) e DIPEA (14,61 g, 113,04 mmol) in DMA (25 ml) è stata agitata a 85°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata e i solidi raccolti mediante filtrazione, lavati con acqua (3 x 20 ml) ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (6,9 g, 77%) come un solido bianco che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz,

CDCl₃) δ 1.44-1.41 (3H, t), 2.21-2.14 (2H, m), 3.05-2.98 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.94-3.75 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 4.43-4.37 (2H, d), 7.70 (1H, d), 8.29 (1H, d), 9.07 (1H, d), 9.69 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 397.

I seguenti intermedi estere sono stati preparati in modo analogo dall'ammina appropriata e etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato o etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato:

Intermedio	Struttura	Nome
D4 *		etil 6-bromo-4-[[<i>(3S)</i> -ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilato
E4 *		etil 6-bromo-4-[[<i>(3R)</i> -ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilato
F4 **		etil 6-bromo-7-fluoro-4-(ossan-4-ilammino)chinolin-3-carbossilato
G4 **		etil 6-bromo-7-fluoro-4-(ossetan-3-ilammino)chinolin-3-carbossilato
J4 **		etil 6-bromo-4-[(<i>cis</i> -3-idrossiciclobutil)ammino]chinolin-3-carbossilato

* La reazione è stata agitata a 80°C per 16 ore.

** La reazione è stata agitata a 90°C per 1 - 3 ore.

Intermedio D4: Spettro NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (3H, t), 1.70-1.74 (1H, m), 1.75-1.77 (2H, m), 2.03-2.05 (1H, m), 3.58-3.61 (3H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.01-4.03 (1H, m), 4.35 (2H, q), 7.80 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 8.58 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.93 (1H, s).
Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.8.

Intermedio E4: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.50 - 1.56(1H, m), 1.62 - 1.84 (2H, m), 1.99 - 2.13 (1H, m), 3.51 - 3.73 (3H, m), 3.89 (1H, d), 4.12 -4.22 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.94 (1H, s), 13.41 (1H, bs). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379.

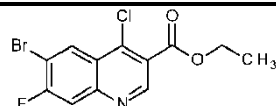
Intermedio F4: Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

Intermedio G4: Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

Intermedio J4: Spettro NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (3H, t), 1.91-1.95 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.91- 3.95 (2H, m), 4.35 (2H, q), 5.28 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 8.37 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.89 (1H, d). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365, 367.

La preparazione di etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato è stata descritta in precedenza. La preparazione di etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato è descritta di seguito:

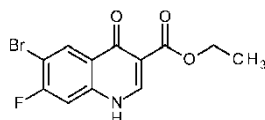
Intermedio C5: Etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato



Cloruro di tionile (150 ml, 2,08 mol) è stato aggiunto ad una soluzione di etil 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato (25 g, 79,59 mmol) in DMF (50 ml) e la soluzione è stata agitata a 80°C per

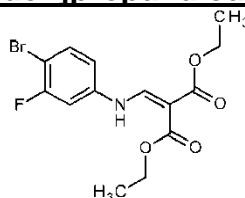
4 ore. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e spenta mediante l'aggiunta di ghiaccio/acqua. La miscela di reazione è stata estratta con DCM (8 x 100 ml), gli estratti organici combinati e la miscela regolata a pH = 7 mediante l'aggiunta di idrogeno carbonato di ammonio 1,5M. La miscela risultante è stata lavata con acqua (3 x 100 ml), le sostanze organiche essiccate su Na₂SO₄ e concentrate sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (20 g, 76%) come un solido giallo chiaro che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.42 (3H, m), 4.54-4.82 (2H, q), 7.86 (1H, d), 8.69 (1H, d), 9.23 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

Intermedio C6: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato



Una soluzione di dietil 2-[[4-bromo-3-fluorofenil]ammino]metiliden]propandioato (90 g, 249,88 mmol) in difenil etere (600 ml, 3,79 mol) è stata agitata a 240°C per 2,5 ore. La miscela è stata lasciata raffreddare fino a 70°C, i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a vuoto per fornire il materiale desiderato (50 g, 64%) come un solido bianco che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, (100°C)) δ 1.26 - 1.33 (3H, m), 4.25 (2H, q), 7.52 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.48 (1H, s), 12.05 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 314.

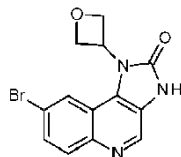
Intermedio C7: Dietil 2-[[4-bromo-3-fluorofenil]ammino]metiliden]propandioato



Una soluzione di 4-bromo-3-fluoroanilina (56,6 g, 297,87 mmol) e 1,3-dietil 2-(etossimetiliden)propandioato (72,45 g, 335,06 mmol) in EtOH (560 ml) è stata agitata a 80°C per 4 ore. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare, i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa per fornire il materiale desiderato (90 g, 84%) come un solido biancastro che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, q), 4.14 (2H, q), 4.22 (2H, q), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.64 - 7.7 (1H, m), 8.33 (1H, d), 10.62 (1H, d). *Spettro di massa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 360.

Gli intermedi 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one richiesti sono stati preparati mediante ciclizzazione degli intermedi carbossammide appropriati come segue:

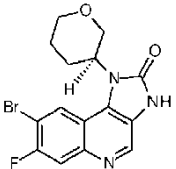
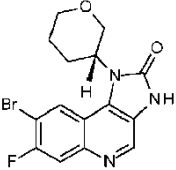
Intermedio H2: 8-Bromo-1-(ossetan-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



DBU (2,34 ml, 15,64 mmol) è stato aggiunto a 6-bromo-4-(ossetan-3-ilammino)chinolin-3-carbossammide (2,52 g, 7,82 mmol) e

1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-trione (0,727 g, 3,13 mmol) in MeOH (35 ml) e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e il residuo purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 20% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (0,485 g, 19,37%) come un solido crema. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.00 (2H, dd), 5.21 (2H, t), 5.87 - 6.15 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.72 (1H, s), 11.73 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 320, 322.

I seguenti intermedi 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one sono stati preparati in modo analogo:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio K2 *		8-bromo-7-fluoro-1-[(3S)-ossan-3-il]- 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio L2		8-bromo-7-fluoro-1-[(3R)-ossan-3-il]- 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

* La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 70 ore ma era ancora incompleta e quindi ulteriore DBU e 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-trione e la miscela agitata a temperatura ambiente per ulteriori 3 ore.

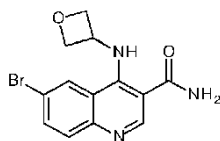
Intermedio K2: *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.77 - 1.93 (2H, m), 2.10 (1H, d), 2.68 (1H, qd), 3.34 - 3.44 (1H, m),

3.94 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 4.18 (1H, t), 4.75 (1H, ddd), 7.94 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.69 (1H, s), 11.63 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366, 368.

Intermedio L2: *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.7 - 1.93 (2H, m), 2.10 (1H, d), 2.63 - 2.75 (1H, m), 3.49 - 3.61 (1H, m), 3.84 - 4.03 (1H, m), 4.08 (1H, dd), 4.19 (1H, t), 4.76 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.70 (1H, s), 11.66 (1H, s). m/z ES+ [M+H]⁺ 366, 368
Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366, 368.

Gli intermedi carbossammide appropriati sono stati preparati come segue:

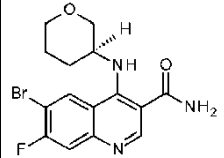
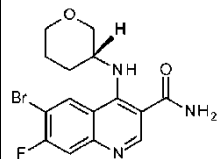
Intermedio H3: 6-Bromo-4-(ossetan-3-ilammino)chinolin-3-carbossammide



Ossetan-3-ammina (0,614 g, 8,41 mmol) è stata aggiunta a 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossammide (2 g, 7,00 mmol) e DIPEA (2,440 ml, 14,01 mmol) in DMA (24 ml) e la miscela risultante agitata a 100°C per 18 ore. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia a scambio ionico, utilizzando una colonna SCX ed eluendo con NH₃ 7M/MeOH, per fornire il materiale desiderato (2,52 g, 112%) come un solido marrone scuro che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.06 - 4.15 (2H, m), 4.16 - 4.20 (2H, m), 5.63 - 5.96 (1H, m), 7.16 - 7.2

(3H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.93 (1H, d). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 322, 324.*

I seguenti intermedi sono stati preparati in modo analogo da 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossammide:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio K3 *		6-bromo-7-fluoro-4-[[<i>(3S)</i>]-ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossammide
Intermedio L3		6-bromo-7-fluoro-4-[[<i>(3R)</i>]-ossan-3-il]ammino]chinolin-3-carbossammide

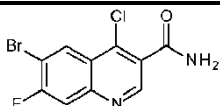
* La reazione è stata agitata a 80°C per una notte.

Intermedio K3: *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (1H, td), 1.59 - 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, d), 3.32 - 3.48 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.9 - 4.01 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.71 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.62 (2H, d). *Spettro di massa: m/z (ES-)[M-H]⁻ = 366.*

Intermedio L3: *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (1H, td), 1.67 (2H, ddd), 2.02 (1H, d), 3.32 - 3.5 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.91 - 4.02 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.71 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.62 (2H, d). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 368, 370.*

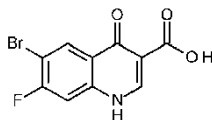
La preparazione di 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossammide è stata descritta in precedenza. La preparazione di 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossammide è descritta di seguito.

Intermedio K4: 6-Bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossammide



DMF (0,5 ml) è stata aggiunta ad una sospensione agitata di acido 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilico (22,5 g, 78,66 mmol) in cloruro di tionile (140 g, 1179,85 mmol) e la miscela riscaldata a riflusso per 2 ore. La reazione è stata lasciata raffreddare, concentrata sotto vuoto e il residuo azeotropato due volte con toluene per fornire un solido giallo. Questo solido è stato aggiunto in porzioni ad una soluzione di idrossido di ammonio (147 ml, 1179,85 mmol) a 0°C. La sospensione bianca è stata agitata per 15 minuti, poi il solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (23,80 g, 100%) come una polvere bianca. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.98 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 304.8.

Intermedio K5: Acido 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilico



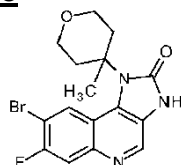
Una soluzione di idrossido di sodio (18,34 g, 458,44 mmol) in acqua (100 ml) è stata aggiunta ad una sospensione agitata di etil 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato (28,8 g, 91,69 mmol)

in EtOH (500 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi agitata a 75°C per 2 ore, lasciata raffreddare e il pH regolato a 4 utilizzando acido cloridrico 2N. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (23,30 g, 89%) come una polvere bianca. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.78 (1H, s), 13.45 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.70 (1H, d). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 287.8.

La preparazione di etil 6-bromo-7-fluoro-4-osso-1H-chinolin-3-carbossilato è già stata descritta.

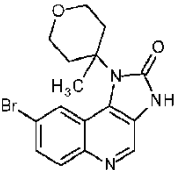
Gli intermedi 3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one richiesti sono stati preparati mediante ciclizzazione degli intermedi ammino appropriati come segue:

Intermedio I2: 8-Bromo-7-fluoro-1-(4-metilossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metilossan-4-il)chinolin-3,4-diammina (1,1 g, 3,11 mmol) è stata aggiunta a bis(triclorometil)carbonato (0,553 g, 1,86 mmol) in DCM (20 ml) e la miscela risultante agitata a 30°C per 2 ore. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 5% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (0,950 g, 80%) come un solido marrone che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

Il seguente intermedio è stato preparato in modo analogo dal precursore appropriato:

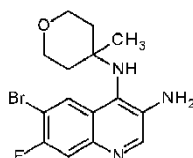
Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio M2 *		8-bromo-1-(4-metilossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

* Trietilammina (1,2 equivalenti) è stata aggiunta alla miscela di reazione e la reazione è proseguita a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata purificata utilizzando una colonna SCX con il materiale desiderato eluito con ammoniaca 7M in MeOH.

Intermedio M2: *Spettro di massa: m/z (ES-)[M-H]⁻ = 362.39.*

La preparazione degli intermedi ammino appropriati è descritta di seguito:

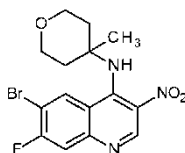
Intermedio 13: 6-Bromo-7-fluoro-N'(4-metilossan-4-il)chinolin-3,4-diammina



6-Bromo-7-fluoro-N-(4-metilossan-4-il)-3-amminoquinolin-4-ammina (1,215 g, 3,16 mmol) è stata aggiunta a polvere di ferro (1,8 g) in acido acetico (15 ml). La miscela è stata agitata e riscaldata delicatamente con una pistola ad aria calda (circa 60°C) per dare inizio alla reazione. La fonte di calore è stata rimossa e la miscela risultante è stata agitata per 1 ora. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e i solidi

rimossi mediante filtrazione e scartati. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, diluito con acqua ed estratto con EtOAc. Le sostanze organiche sono state essiccate su Na₂SO₄ e concentrate sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (1,10 g, 98%) come un solido marrone che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

Intermedio I4: 6-Bromo-7-fluoro-N-(4-metilossan-4-il)-3-nitrochinolin-4-ammina

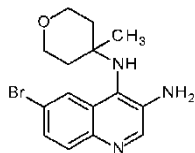


6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitrochinolina (1 g, 3,27 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di 4-metiltetraidro-2H-piran-4-ammina cloridrato (0,596 g, 3,93 mmol) e DIPEA (1,715 ml, 9,82 mmol) in DMA (10 ml) e la miscela risultante agitata a 100°C per 4 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e il solido raccolto mediante filtrazione ed essiccato per fornire il materiale desiderato (1,215 g, 97%) come un solido marrone che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

La sintesi di 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitrochinolina è stata riportata in letteratura (ad esempio Garcia-Echeverria, C. et al., WO2006122806) ed è disponibile come reagente commerciale (ad esempio Aces Pharma, Inc - numero d'ordine 74244).

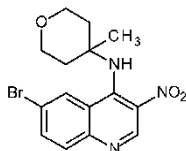
6-Bromo-N'-(4-metilossan-4-il)chinolin-3,4-diammina è stata preparata come segue:

Intermedio M3: 6-Bromo-N-(4-metilossan-4-il)chinolin-3,4-diammina



È stata aggiunta acqua (8,35 ml) ad una miscela agitata di 6-bromo-N-(4-metilossan-4-il)-3-nitrochinolin-4-ammina (1,07 g, 2,92 mmol), ferro (0,979 g, 17,53 mmoli) e ammoniaca cloridrato (0,109 g, 2,05 mmol) in EtOH (50,1 ml) e la sospensione risultante riscaldata fino a 105°C per 2 ore. La reazione è stata filtrata calda attraverso un tampone di celite, lavaggio con MeOH, e il filtrato fatto evaporare fino ad essiccazione. Il solido grezzo è stato disciolto in DCM (10 ml) e lavato con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (10 ml) e salamoia satura (10 ml). Lo strato organico è stato essiccato su MgSO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il materiale desiderato (0,850 g, 87%) come un solido arancione pallido. Questo è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (3H, s), 1.51 (2H, d), 1.76 (2H, td), 3.43 (2H, td), 3.73 (2H, dt), 4.15 (1H, s), 5.45 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.51 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 336, 338.

Intermedio M4: 6-Bromo-N-(4-metilossan-4-il)-3-nitrochinolin-4-ammina

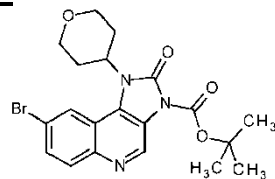


Una soluzione di 6-bromo-4-cloro-3-nitrochinolina (1 g, 3,48 mmol), 4-metiltetraidro-2H-piran-4-ammina cloridrato (1,055 g, 6,96 mmol) e trietilammina (1,939 ml, 13,91 mmol) in DMF (10 ml) è stata riscaldata fino a 100°C per 1 ora in una provetta sigillata nel reattore a microonde. La miscela è stata lasciata raffreddare poi versata in acqua agitata (50 ml) e il precipitato giallo risultante è stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (1,070 g, 84%) come un solido giallo. Questo è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (3H, s), 1.78 (2H, dt), 1.89 (2H, ddd), 3.51 - 3.64 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.91 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 9.18 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 366, 368.

La sintesi di 6-bromo-4-cloro-3-nitrochinolina è stata riportata in letteratura (ad esempio Garcia-Echeverria, C. et al., WO2005054238) ed è disponibile come reagente commerciale (ad esempio Aces Pharma, Inc - numero d'ordine 74381).

Intermedio N1, *terz*-butil 8-bromo-1-(ossan-4-il)-2-ossoimidazo[5,4-c]chinolin-3-carbossilato, utilizzato per la preparazione dell'esempio 13 è stato preparato come descritto di seguito:

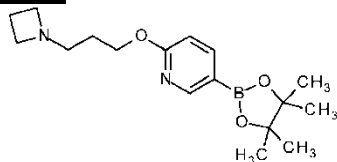
Intermedio N1: *terz*-Butil 8-bromo-1-(ossan-4-il)-2-ossoimidazo[5,4-c]chinolin-3-carbossilato



Di-*terz*-butil dicarbonato (376 mg, 1,72 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di 8-bromo-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (300 mg, 0,86 mmol) e trietilammina (0,240 ml, 1,72 mmol) in DCM (20 ml). La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore poi concentrata sottovuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 60% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (310 mg, 80%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.72 (9H, s), 1.81-1.95 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 4.26 (2H, dd), 4.89-4.94 (1H, m), 7.82 (1H d), 8.32- 8.35 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.49 (1H, m). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

2-[3-(Azetidini-1-il)propossi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridina, 2-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridina e 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina sono stati preparati come segue:

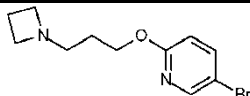
2-[3-(Azetidini-1-il)propossi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridina



n-Butil litio (4,65 ml, 11,62 mmol) è stato aggiunto a 2-[3-(azetidini-1-il)propossi]-5-bromopiridina (2,1 g, 7,74 mmol) e 2-isopropossi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2,161 g, 11,62 mmol) in THF (50 ml) a -78°C per un periodo di 10 minuti e la soluzione

risultante agitata a -78°C per 1 ora. La reazione è stata spenta con Na_2SO_4 saturo (10 ml) e il solvente rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in DCM (100 ml), essiccato su Na_2SO_4 , filtrato e fatto evaporare per fornire il materiale desiderato (2,00 g, 81%) come un solido bianco. *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 319.

2-[3-(Azetidini-1-il)propossil]-5-bromopiridina



Idruro di sodio (1,364 g, 56,82 mmol) è stato aggiunto a 3-(azetidini-1-il)propan-1-olo (2,62 g, 22,73 mmol) in THF (20 ml) a temperatura ambiente sotto un'atmosfera inerte e la reazione è stata agitata per 10 minuti. È stata aggiunta 5-bromo-2-fluoropiridina (2,0 g, 11,36 mmol) e la soluzione risultante è stata agitata per 1 ora prima di essere spenta con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (5 x 50 ml). I composti organici sono stati combinati, essiccati su Na_2SO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (3,75 g, 122%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.80 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.55 (2H, t), 3.18 (4H, t), 4.328 (2H, t), 6.64 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.16 (1H, d). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 271.

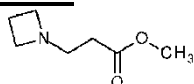
3-(Azetidini-1-il)propan-1-olo



Una soluzione di idruro di litio-alluminio (2,0 M in THF) (8,38 ml, 16,76 mmol) diluita in ulteriore THF (20 ml) è stata aggiunta ad una miscela di metil 3-(azetidini-1-il)propanoato (2 g, 13,97 mmol) in THF

(5ml) goccia a goccia a 0°C sotto un'atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata agitata a 0°C per 1 ora poi la miscela di reazione trattata con sodio solfato decaidrato e agitata per 30 minuti. Il solido è stato rimosso mediante filtrazione e scartato e il filtrato fatto evaporare per fornire il materiale desiderato (1,240 g, 77%) come un olio incolore. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.51 - 1.57 (2H, m), 2 - 2.07 (2H, m), 2.6 - 2.66 (2H, m), 3.20 (4H, t), 3.7 - 3.76 (2H, m).

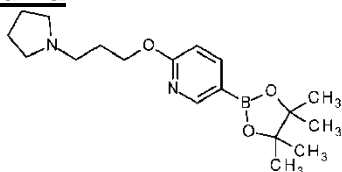
Metil 3-(azetidina-1-il)propanoato



Metil acrilato (2,082 ml, 23,12 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di azetidina (1,2 g, 21,02 mmol) in DCM e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente, sotto un'atmosfera inerte per 16 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare e il prodotto grezzo purificato mediante FCC, eluito con 25% EtOAc in DCM, per fornire il materiale desiderato (2,0 g, 66,5%) come un olio incolore. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.97 - 2.1 (2H, m), 2.33 (2H, d), 2.67 (2H, d), 3.18 (4H, t), 3.67 (3H, s).

2-(3-Pirrolidin-1-ilpropossi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

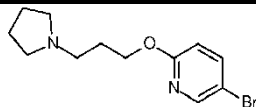
diossaborolan-2-il)piridina



n-Butillitio (5,68 ml, 14,20 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una miscela di 5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridina

(2,7 g, 9,47 mmol) e 2-isopropossi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2,64 g, 14,20 mmol) in THF (20 ml) a -78°C per un periodo di 10 minuti sotto un'atmosfera inerte. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e agitata per 12 ore. La miscela di reazione è stata spenta mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio, estratta con EtOAc (2 x 50 ml) e lo strato organico essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il materiale desiderato (3,10 g, 99%) come un olio giallo. Il prodotto è stato utilizzato nel passaggio successivo direttamente senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.41(12H, m), 1.77-1.80 (4H, m), 1.95-2.04(2H, m), 2.50-2.58 (4H, m), 2.62 (2H, t), 4.37 (2H, t), 6.69 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.52 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 251.

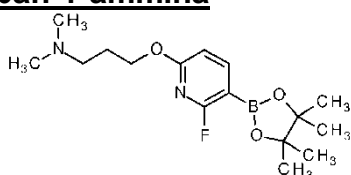
5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridina



Idruro di sodio (0,591 g, 14,77 mmol) è stato aggiunto in porzioni ad una soluzione di 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-olo (1,615 g, 12,50 mmol) in THF (20 ml) a 0°C, poi agitato a temperatura ambiente per 30 minuti. È stata aggiunta 5-bromo-2-fluoropiridina (2 g, 11,36 mmol) e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore prima di essere spenta mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio. La miscela è stata estratta con EtOAc (2 x 100 ml), lo strato organico essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire un solido giallo pallido. Il prodotto grezzo è

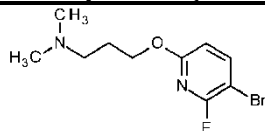
stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (2,70 g, 83%) come un solido giallo. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 285.*

3-[6-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossi-N,N-dimetilpropan-1-ammina



Una soluzione di *n*-butillitio (0,693 g, 10,83 mmol) in *n*-esano (4,33 ml) è stata aggiunta ad una miscela agitata di 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina (2 g, 7,22 mmol) e 2-isopropossi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2,014 g, 10,83 mmol) in THF (20 ml) a -78°C per un periodo di 20 minuti sotto un'atmosfera inerte. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con una soluzione satura di NaHCO₃ e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato (2,50 g, 107%). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 325.*

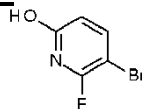
3-(5-Bromo-6-fluoropiridin-2-il)ossi-N,N-dimetilpropan-1-ammina



(*E*)-Diisopropil diazen-1,2-dicarbossilato (15,80 g, 78,13 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 3-(dimetilammino)propan-1-olo (8,06 g, 78,13 mmol), 5-bromo-6-fluoropiridin-2-olo (10 g, 52,09 mmol) e

trifenilfosfina (20,49 g, 78,13 mmol) in DCM (150 ml) raffreddato fino a 0-5°C sotto un'atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore poi il solvente rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con EtOAc (50 ml) e il solido rimosso mediante filtrazione e scartato. Il filtrato è stato acidificato con cloruro di idrogeno in diossano. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione e poi disciolto in una soluzione acquosa satura di Na₂CO₃ (200 ml) ed estratto con EtOAc (3 x 100 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, salamoia, essiccati su Na₂SO₄ e concentrati sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (9,00 g, 62,3%). *Spettro NMR*: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.89 - 1.98 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.34 (2H, t), 4.30 (2H, t), 6.53 (1H, d), 7.74 (1H, t). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 277.

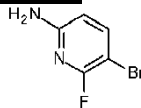
5-Bromo-6-fluoropiridin-2-olo



Una soluzione di nitrito di sodio (21,67 g, 314,13 mmol) in acqua (150 ml) è stata aggiunta goccia a goccia ad una miscela agitata di 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ammina (50 g, 261,78 mmol) e acido solforico (1,2 ml, 22,51 mmol) in acqua (750 ml) a 0-5°C. La sospensione risultante è stata agitata per 48 ore a temperatura ambiente poi il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (40,0 g, 80%) come un solido giallo pallido, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (300MHz,

DMSO-d6) δ 6.55 (1H, d), 8.00 (1H, t), 11.71 (1H, bs). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 192.

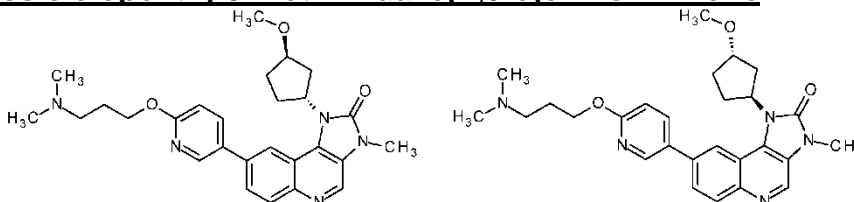
5-bromo-6-fluoropiridin-2-ammina



NBS (50,0 g, 280,99 mmol) è stata aggiunta lentamente a 6-fluoropiridin-2-ammina (30 g, 267,61 mmol) in MeCN (300 ml) raffreddata a 10-20°C per un periodo di 30 minuti. La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 60 minuti poi il solvente rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua, il precipitato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (200 ml) ed essiccato sotto vuoto per fornire il materiale desiderato (50,0 g, 98%) come un solido bianco, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. *Spettro NMR*: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 6.29 (1H, d), 6.57 (2H, bs), 7.65 (1H, t). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 191.

Esempi 25 e 26

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (26,1 mg, 0,03 mmol) è stato aggiunto a 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) (250 mg, 0,66 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (244 mg, 0,80 mmol) e Cs₂CO₃ (433 mg, 1,33 mmol) in 1,4-diossano (20 ml) e acqua (5 ml) e la miscela risultante è stata agitata a 100°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua (25 ml), estratta con DCM (2 x 50 ml), lo strato organico essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire un residuo giallo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna XSelect CSH Prep C18 OBD, silice 5µ, 19 mm di diametro, 150 mm di lunghezza), utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,1% di acido formico) e MeCN come eluenti. Le frazioni contenenti il composto desiderato sono state fatte evaporare fino ad essiccazione per fornire il materiale desiderato come miscela racemica (175 mg, 53,3%) come un solido bianco. L'ottimizzazione sulla colonna Agilent 1100, AD, (silice 20 micron µm, 4,6 mm di diametro, 250 mm di lunghezza) ha mostrato che MeCN/MeOH/TEA, 95/05/0,1 fornirebbe la migliore separazione. Questo metodo è stato utilizzato per la purificazione mediante HPLC preparativa. La miscela racemica (130 mg, 0,27 mmol) è stata disciolta in EtOH (10 ml) e separata utilizzando HPLC preparativa su colonna AD (silice 20 µm, 50 mm di diametro, 250

mm di lunghezza), sono state necessarie due iniezioni per preparare l'intero campione. Le frazioni miste sono state sottoposte ad una seconda separazione utilizzando il suddetto metodo e le frazioni contenenti gli enantiomeri puri desiderati sono state fatte evaporare per fornire i materiali desiderati. Questo metodo ha fornito le frazioni miste che sono state ripurificate utilizzando le stesse condizioni. Le frazioni contenenti gli isomeri separati sono state fatte evaporare fino ad essiccazione:

Esempio 25: Isomero 1 (58 mg)

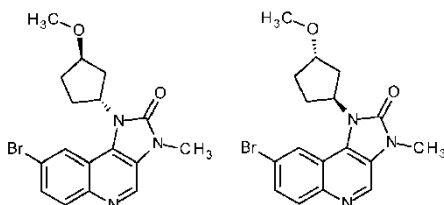
Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.87 - 1.98 (1H, m), 2.04 (3H, dt), 2.33 (8H, s), 2.47 - 2.64 (3H, m), 2.72 (1H, ddd), 3.36 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.09 - 4.21 (1H, m), 4.43 (2H, t), 5.59 (1H, q), 6.88 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.22 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.70 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.

Esempio 26: Isomero 2 (58 mg)

Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.94 (1H, m), 1.99 - 2.11 (3H, m), 2.32 (8H, s), 2.46 - 2.64 (3H, m), 2.66 - 2.83 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.17 (1H, m), 4.43 (2H, t), 5.44 - 5.72 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 8.22 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.70 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.

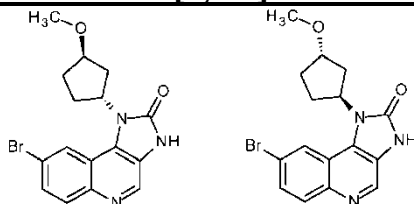
La preparazione di 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) è descritta di seguito:

Intermedio O1: 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1)



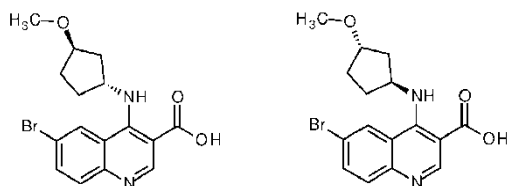
Una miscela di acido 6-bromo-4-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico: acido 6-bromo-4-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1) (13 g, 35,8 mmol), bromuro di tetrabutilammonio (1,16 g, 3,60 mmol), iodometano (7,645 g, 53,86 mmol) e idrossido di sodio (2,15 g, 53,75 mmol) in DCM (600 ml) e acqua (380 ml) sono stati agitati a temperatura ambiente per una notte. La soluzione risultante è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere le sostanze organiche e i solidi raccolti mediante filtrazione, lavati con acqua (5x10 ml) ed essiccati in una stufa a vuoto per fornire il materiale desiderato (miscela racemica) (9,8 g, 73%) come un solido biancastro. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.87 (1H, m), 2.33-2.51 (4H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.02-4.21 (1H, m), 5.40 (1H, p), 7.73 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.91 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 375.9.

Intermedio O2: 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one: **8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1)**



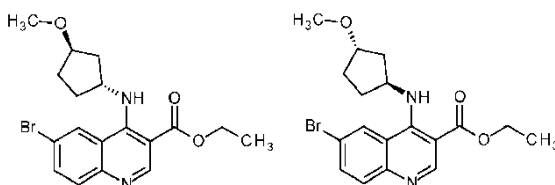
Una miscela di acido 6-bromo-4-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico: acido 6-bromo-4-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1) (17 g, 46,54 mmol), trietilammina (14,1 g, 139,34 mmol) in DMF (270 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Difetil fosforazidato (25,6 g, 93,02 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia con agitazione e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per ulteriori 20 minuti prima di essere riscaldata fino a 60°C per 1 ora. La reazione è stata lasciata raffreddare e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato diluito con acqua (300 ml), i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (come miscela racemica) (13 g, 77%) come un solido biancastro. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 362.2.*

Intermedio O3: acido 6-bromo-4-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico: acido 6-bromo-4-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1)



Idrossido di sodio 2N (150 ml) è stato aggiunto ad una miscela di etil 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato: etil 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato (miscela 1:1) (18,6 g, 47,2 mmol) in MeOH (500 ml) e acqua (100 ml) e la soluzione risultante agitata per 15 ore a temperatura ambiente. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato diluito con acqua (300 ml). Il valore del pH della soluzione è stato regolato a 5 con acido cloridrico 2N, i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (come miscela racemica) (17,1 g) come un solido biancastro. *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.60-1.71 (2H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 2.03- 2.10 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 4.51-4.72 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.85 (1H, s), 13.30 (1H, bs). *Spettro di massa*: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 365.2.

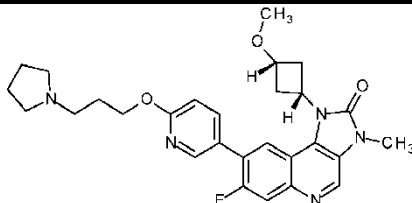
Intermedio O4: Etil 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato: etil 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato (miscela 1:1)



Una miscela di etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato (15 g, 47,69 mmol), (trans)-3-metossiciclopentan-1-ammina (miscela racemica) (8,09 g, 26,68 mmol) e DIPEA (19,68 g, 152,27 mmol) in DMA (100 ml) è stata agitata a 80°C per 4 ore sotto un'atmosfera inerte. La reazione è stata spenta mediante l'aggiunta di acqua (500 ml), i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato (come miscela racemica) (18,6 g) come un solido marrone chiaro. *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 393, 395. La preparazione di etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato è stata descritta in precedenza.

Esempio 27

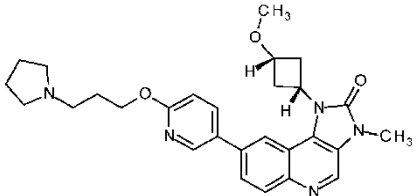
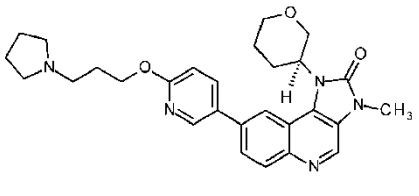
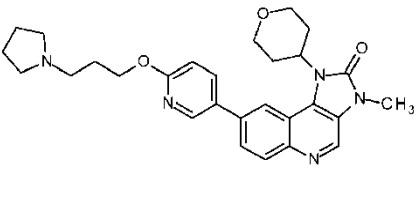
7-Fluoro-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



3-(Pirrolidin-1-il)propan-1-olo (46,9 mg, 0,36 mmol) è stato aggiunto a idruro di sodio (29,1 mg, 1,21 mmol) in THF (4 ml) a temperatura ambiente per un periodo di 20 minuti. È stato aggiunto 7-fluoro-8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one (120 mg, 0,30 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua e il prodotto grezzo purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 5% MeOH in DCM. Il

prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna Waters XBridge Prep C18 OBD, silice 5 μ , 19 mm di diametro, 100mm di lunghezza), utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,1% di acido formico) e MeCN come eluenti. Le frazioni contenenti il composto desiderato sono state fatte evaporare fino ad essiccazione per fornire il materiale desiderato (60,0 mg, 38,7%) come un solido biancastro. *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 1.90-2.00 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.81-3.00 (8H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.6 (3H, s), 3.85-3.96 (1H, m), 4.48 (2H, t), 5.00-5.13 (1H,m), 6.88 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.43-8.50 (2H, m), 8.83 (1H, s) *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo utilizzando l'alcool appropriato e l'intermedio piridil fluoro appropriato.

Esempio	Struttura	Nome
28*		1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
29		3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
30		3-metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

31		3-metil-1-[(3 <i>S</i>)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
32		3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
33*		1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
34		8-[6-[3-(azetidini-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
35**		1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
36*		1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
37**		3-metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

<p>38**</p>		<p>8-[6-[3-(azetidin-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(<i>cis</i>-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>39*</p>		<p>8-[6-[3-(azetidin-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one</p>

* La reazione è stata eseguita in DMF tra 0°C e temperatura ambiente.

** La reazione è stata eseguita in DMA a 50°C.

Esempio 28: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.96 (6H, m), 2.44-2.55 (6H, m), 2.78-3.03 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.84-3.88 (1H, m), 4.38 (2H, t), 5.13 (1H, p), 6.97 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.20 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.88 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Esempio 29: Spettro NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 - 1.86 (6H, m), 1.95 (2H, p), 2.10-2.19 (1H, d), 2.51 - 2.75 (7H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.92 (1H, d), 4.08-4.18 (1H, m), 4.22 (1H, t), 4.38 (2H, t), 4.90-5.03 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.15-8.20 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.90 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

Esempio 30: Spettro NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.73 (4H, m), 1.90-1.98 (4H, m), 2.39-2.46 (4H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.72 (2H, ddd), 3.52 (3H, s), 3.59 (2H, t), 4.06 (2H, dd), 4.38 (2H, t), 5.13-5.16 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.20 (1H,

dd), 8.45 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.91 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 488.

Esempio 31: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38-1.50 (6H, m), 1.83-1.95 (4H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.35-2.43 (6H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.13-4.27 (2H, m), 4.35 (2H, t), 4.90-5.02 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.13-8.18 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.90 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 502.

Esempio 32: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-1.58 (6H, m), 1.85-1.98 (4H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.21-2.50 (6H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 3.33-3.48 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 4.10-4.28 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 4.90 -5.08 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.93-8.0 (1H, m), 8.13-8.22 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.94 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 502.3.

Esempio 33: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.45 (2H, m), 1.45-1.51 (4H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.31-2.51 (6H, m), 2.81-2.83(2H, m), 2.97-3.11 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.84-3.91 (1H, m), 4.36 (2H, t), 5.10-5.17 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 502.

Esempio 34: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.78-1.85 (4H, m), 2.05-2.18 (3H, m), 2.66-2.80 (3H, m), 3.36-3.49 (8H, m), 3.94 (1H, d), 4.12-4.35 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.94-4.98 (1H, m), 7.00

(1H, d), 7.92 (1H, d), 8.13-8.20 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.3.*

Esempio 35: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.64 - 1.75 (4H, m), 1.94 (2H, p), 2.45 (3H, d), 2.53 - 2.58 (3H, m), 2.75 - 2.88 (2H, m), 2.94 - 3.08 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.87 (1H, p), 4.39 (2H, t), 5.08 (1H, p), 6.97 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 8.43 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d), 11.50 (1H, s). *m/z ES⁺ [M+H]⁺ 474. Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

Esempio 36: *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ* 1.38 (2H, d), 1.46-1.53 (4H, m), 1.85-1.92 (4H, m), 2.27-2.42 (6H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.52 (2H, t), 4.08 (2H, dd), 4.33 (2H, t), 5.10 (1H, p), 6.97 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 8.65 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.*

Esempio 37: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.40 (2H, d), 1.50 (4H, q), 1.92 (4H, dq), 2.3 - 2.45 (6H, m), 2.66 - 2.8 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.59 (2H, t), 4.07 (2H, dd), 4.37 (2H, t), 5.09 - 5.2 (1H, m), 6.96 - 6.99 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.18 - 8.21 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.90 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 502.46.*

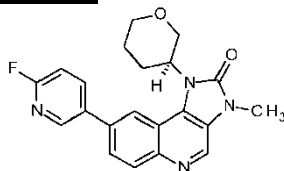
Esempio 38: *Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ* 1.74 (2H, p), 1.96 (2H, p), 2.47 (2H, t), 2.78 - 2.87 (2H, m), 3.01 (2H, qd), 3.10 (4H, t), 3.21 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.87 (1H, p), 4.35 (2H, t), 5.08 - 5.18 (1H, m), 6.93 - 6.97 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.18

-8.21 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.65 - 8.68 (1H, m), 8.88 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.43.*

Esempio 39: *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.74-1.78(2H, m), 1.81-1.93(2H, m), 2.00-2.09(2H, m), 2.65-2.77(4H, m), 3.31-3.36(4H, m), 3.51 (3H, s), 3.58(2H, t), 4.04-4.09(2H, m), 4.34(2H, t), 5.14 (1H, p), 6.97(1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.20(1H, dd), 8.22(1H, s), 8.66 (1H, d), 8.90(1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

Gli intermedi fluoro richiesti per gli **Esempi 27 - 39** sono già stati descritti o sono stati preparati dagli intermedi bromo appropriati come descritto di seguito:

Intermedio P: 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one



Pd(Ph₃P)₄ (0,160 g, 0,14 mmol) è stato aggiunto a 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (1 g, 2,76 mmol), acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (0,506 g, 3,59 mmol) e Cs₂CO₃ (1,799 g, 5,52 mmol) in 1,4-diossano (23 ml) e acqua (3 ml) sotto azoto. La miscela risultante è stata agitata a 100°C per 3 ore poi lasciata raffreddare e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 7% MeOH in DCM, per dare il materiale desiderato (0,905 g, 87%) come un solido giallo. *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-1.86 (2H, m),*

2.15-2.19 (1H, m), 2.49-2.64 (1H, m), 3.38-3.41 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (1H, d), 4.15-4.26 (2H, m), 4.91-5.10 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.96 (1H,dd), 8.13 (1H, d), 8.38 (1H,s), 8.44 (1H, td), 8.72 (1H,d), 8.96 (1H,s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.1.*

I seguenti intermedi fluoro sono stati preparati in modo analogo da acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico e dagli intermedi bromo appropriati, la cui sintesi è già stata descritta:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio Q		8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
Intermedio R *		7-fluoro-8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio S **		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio T **		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio U ***		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

* La reazione è stata agitata a 80°C per 2 ore.

** La reazione è stata eseguita utilizzando cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) come catalizzatore ed è stata agitata a 90°C per 2 ore.

*** La reazione è stata eseguita con una miscela 1:2 di sodio tetracloropalladiato e acido 3-(di-terz-butilfosfino)propan-1-solfonico (0,05 M in acqua) come catalizzatore e ligando e K₂CO₃ come base. La reazione è stata agitata a 80°C per 3 ore.

Intermedio Q: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.83 (2H, m), 2.15-2.18 (1H, m), 2.49-2.73 (1H, m), 3.37-3.41 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (1H, d), 4.16-4.26 (2H, m), 4.90-5.10 (1H,m), 7.42 (1H, dd), 7.97 (1H,dd), 8.14 (1H, d), 8.38 (1H,s), 8.45 (1H, td), 8.71 (1H,d), 8.95 (1H,s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

Intermedio R: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 - 2.81 (2H, m), 2.91 - 3.05 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.78-3.82 (1H, m), 5.07-5.10 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 8.32 (1H, td), 8.45 (d) 8.59 (1H, s), 8.95 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

Intermedio S: *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, s), 3.01 (2H, d), 3.20 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.86 (1H, s), 5.07 - 5.18 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.49 (2H, d), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

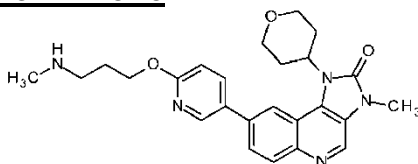
Intermedio T: *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-1.96 (2H, m), 2.65-2.79 (2H, s), 3.65 (2H, t), 4.01-4.11 (2H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.44-8.50

(2H, m), 8.71 (1H, s), 8.75 (1H, dd), 11.75 (1H, bs). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.

Intermedio U: *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.71 - 2.84 (3H, m), 2.97 - 3.09 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.86 (1H, p), 5.09 (1H, ddd), 7.35 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.42 - 8.5 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.73 (1H, d). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365, 367.

Esempio 40

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

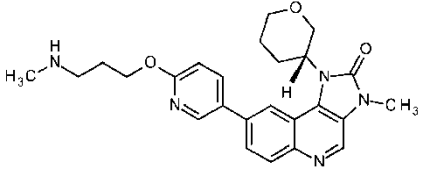


Idruro di sodio (50,7 mg, 2,11 mmol) è stato aggiunto a *terz-butil* (3-idrossipropil)(metil)carbammato (200 mg, 1,06 mmol) in DMF (5 ml) a temperatura ambiente sotto aria. La soluzione risultante è stata agitata per 1 ora poi è stato aggiunto 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (200 mg, 0,53 mmol) e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (20 ml), estratta con EtOAc (5 x 20 ml), gli strati organici combinati e lavati con acqua (3 x 50 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire un solido bianco (262 mg, 91%). Questo materiale è stato disciolto in DCM (10 ml) ed è stato aggiunto TFA (5 ml, 64,90 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora

poi il solvente rimosso sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna XSelect CSH Prep C18 OBD, silice 5µm, 19 mm di diametro, 150 mm di lunghezza), utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,1% di NH₄HCO₃) e MeCN come eluenti. Le frazioni contenenti il composto desiderato sono state fatte evaporare fino ad essiccazione per fornire il materiale desiderato (60,0 mg, 27,7%) come un solido bianco. *Spettro NMR*: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.86-1.94 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.08 (2H, t), 2.71 (2H, dd), 3.52 (3H, s), 3.58 (2H, t), 4.05 (2H, dd), 4.36 (2H, t), 5.15 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.90 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo da *terz-butil* (3-idrossipropil)(metil)carbammato e dall'intermedio fluoro appropriato.

Esempio	Struttura	Nome
41		3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one
42		1-(<i>cis</i> -3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

43*		3-metil-8-[6-[3-(metilammino)propossi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
-----	---	--

* La reazione iniziale di deprotonazione e spostamento è stata eseguita in THF.

Esempio 41: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.79-1.84 (2H, m), 2.06-2.21 (3H, m), 2.67 (3H, s), 2.68-2.80 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.40-3.60 (5H, m), 3.94 (1H, d), 4.12-4.25 (2H, m), 4.43 (2H, t), 5.20 (1H, p), 7.08 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.19-8.28 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.06 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.2.

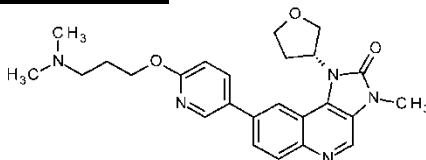
Esempio 42: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-1.92 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.77-2.88 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.21 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.87 (1H, p), 4.38 (2H, t), 5.10 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.89 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.

Esempio 43: *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (2H, m), 2.10 (3H, m), 2.70 (4H, m), 3.10 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.92 (1H, d), 4.18 (2H, m), 4.43 (2H, t), 5.02 (1H, bs), 7.03 (1H, d), 8.03 - 9.01 (6H, m). *Spettro di massa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.2.

La preparazione degli intermedi fluoro richiesti per gli **esempi 40 - 43** è già stata descritta.

Esempio 44

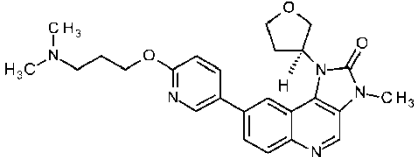
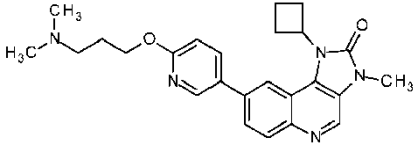
Sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



N,N-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (106 mg, 0,34 mmol), K_2CO_3 2M (0,718 ml, 1,44 mmol) e 8-bromo-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (100 mg 0,29 mmol) sono stati sospesi in diossano (3 ml) e poi degassati con azoto. A questa sospensione è stato aggiunto dicloro[1,1'-bis(di-terz-butilfosfino)ferrocene]palladio(II) (18,72 mg, 0,03 mmol) e la sospensione risultante riscaldata in una fiala per microonde sigillata a 80°C per 1 ora. La reazione è stata ripartita tra acqua e DCM e lo strato organico concentrato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% ammoniaca metanolica in DCM, per fornire il composto desiderato (90 mg). Il materiale desiderato può essere isolato come sale dell'acido metansolfonico dissolvendo il materiale isolato in DCM (10 ml), poi aggiungendo acido metansolfonico 1M in DCM (0,201 ml, 0,20 mmol) e agitando la miscela a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il solido è stato tritato in Et_2O per fornire il sale dell'acido metansolfonico come un solido beige (64,0 mg). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.08 - 2.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.33 - 2.46 (1H, m), 2.54

(1H, s), 2.83 (6H, s), 3.18 - 3.29 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.91 (1H, td), 4.09 - 4.23 (2H, m), 4.27 (1H, td), 4.42 (2H, t), 5.79 - 5.9 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 8.16 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 8.71 (1H, dd), 8.94 (1H, s), 9.34 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.*

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio bromo appropriato.

Esempio	Struttura	Nome
45		sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
46		sale dell'acido metansolfonico di 1-ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

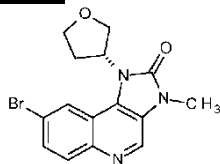
Esempio 45: *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 - 2.21 (2H, m), 2.29 - 2.33 (3H, m), 2.32 - 2.46 (1H, m), 2.52 - 2.6 (1H, m), 2.83 (6H, s), 3.21 - 3.28 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.91 (1H, td), 4.12 - 4.23 (2H, m), 4.27 (1H, td), 4.42 (2H,

t), 5.79 - 5.9 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 8.16 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.33 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.*

Esempio 46: *Spettro NMR (base libera):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (3H, d), 1.92 - 2.01 (1H, m), 2.01 - 2.11 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.43 (1H, dd), 2.51 - 2.61 (2H, m), 2.73 (1H, dd), 3.24 (2H, pd), 3.58 (3H, s), 5.31 - 5.41 (1H, m), 5.43 - 5.53 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 8.18 - 8.22 (1H, m), 8.32 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.69 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.76 - 2.01 (2H, m), 2.08 - 2.22 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.41 - 2.49 (2H, m), 2.83 (6H, s), 3.09 (2H, pd), 3.18 - 3.28 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.42 (2H, t), 5.51 (1H, p), 7.01 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.42 (1H, d), 8.69 (1H, dd), 8.89 (1H, s), 9.34 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 432.*

Gli intermedi bromo richiesti per la preparazione degli **esempi 44-46** sono stati preparati come descritto di seguito:

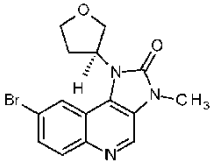
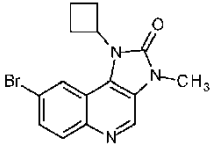
Intermedio V1: 8-Bromo-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Bromuro di tetrabutilammonio (0,222 g, 0,69 mmol) è stato aggiunto a 8-bromo-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (2,3 g, 6,88 mmol), ioduro di metile (1,291 ml, 20,65 mmol) e NaOH (0,551 g, 13,77 mmol) in DCM (65 ml) e acqua (39 ml) e

la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e il prodotto grezzo purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 2 a 5% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido giallo (1,80 g, 75%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.41-2.49 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 4.21-4.48 (2H, m), 4.49-4.52 (1H, m), 5.69-5.77 (1H, m), 7.69 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.74 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio appropriato:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio W1		8-bromo-3-metil-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio X1		8-bromo-1-ciclobutil-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

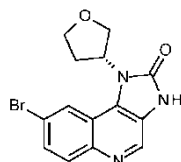
Intermedio W1: *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 - 2.48 (1H, m), 2.58 - 2.67 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.98 - 4.05 (1H, m), 4.19 - 4.28 (2H, m), 4.46 - 4.51 (1H, td), 5.68 - 5.76 (1H, m), 7.72 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.76 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

Intermedio X1: *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.95 - 2.12 (2H, m), 2.52 - 2.59 (2H, m), 3.17 - 3.28 (2H, m), 3.59 (3H, s),

5.18 - 5.27 (1H, m), 7.8 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.70 (1H, s).

Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 332.

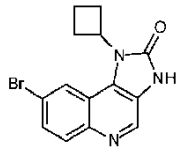
Intermedio V2: 8-Bromo-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Trietilammina (2,60 ml, 18,69 mmol) è stata aggiunta all'acido 6-bromo-4-[[[(3R)-tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilico (2,1 g, 6,23 mmol) in DMF (30 ml) e la miscela risultante agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stato aggiunto difenil fosforazidato (3,43 g, 12,46 mmol) e la miscela risultante è stata agitata a 60°C per una notte. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (300 ml) e i solidi raccolti mediante filtrazione per fornire il materiale desiderato come un solido giallo (2,0 g, 96%). Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.42-2.45 (2H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 5.62-5.72 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.68 (1H, s), 8.73 (1H, s), 11.84 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio appropriato

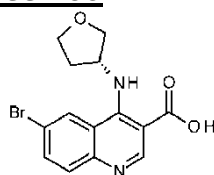
Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio W2		8-bromo-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

Intermedio X2		8-bromo-1-ciclobutil-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
--------------------------	---	--

Intermedio W2: Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

Intermedio X2: Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 318.

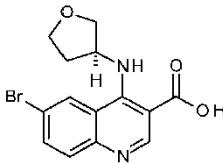
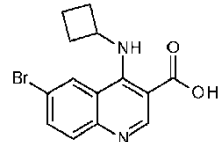
Intermedio V3: Acido 6-bromo-4-[[3-(3R)-tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilico



Idrossido di sodio (0,657 g, 16,43 mmol) è stato aggiunto a etil 6-bromo-4-[[3-(3R)-tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilato (3 g, 8,21 mmol) in THF (60 ml) e acqua (30 ml) e la miscela risultante agitata a 60°C per una notte. Il componente acquoso è stato rimosso a pressione ridotta e la soluzione rimanente è stata regolata a pH 6 con HCl 2 M. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione ed essiccati in una stufa per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (2,1 g, 76%). Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 2.05-2.08 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 3.72-3.93 (4H, m), 4.83-5.01 (1H, m) 7.09 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.95 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 339.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio appropriato

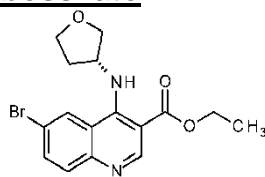
Intermedio	Struttura	Nome
------------	-----------	------

<p>Intermedio W3</p>		<p>acido 6-bromo-4-[[<i>(3S)</i>-tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilico</p>
<p>Intermedio X3</p>		<p>acido 6-bromo-4-(ciclobutilammino)chinolin-3-carbossilico</p>

Intermedio W3: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.95 - 2.05 (1H, m), 2.31 - 2.41 (1H, m), 3.79 - 3.87 (2H, m), 3.89 - 3.95 (2H, m), 4.82 - 4.92 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.92 - 7.94 (1H, m), 8.44 (1H, d), 8.90 (1H, s), 13.3 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 337.

Intermedio X3: *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.81 - 1.95 (3H, m), 2.01 - 2.15 (3H, m), 4.53 - 4.55 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.89 (1H, s), 13.27 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 321.

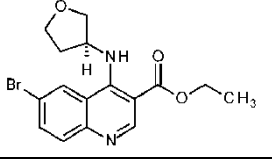
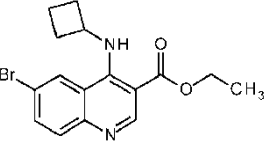
Intermedio V4: Etil 6-bromo-4-[[*(3R)*-tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilato



DIPEA (7,77 ml, 44,51 mmol) è stata aggiunta a etil 6-bromo-4-clorochinolina-3-carbossilato (3,5 g, 11,13 mmol) e (*R*)-tetraidrofuran-3-ammina (1,939 g, 22,25 mmol) in DMF (40 ml) e la miscela risultante agitata a 100°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata, filtrata e il solido essiccato in una stufa per fornire il

materiale desiderato come un solido bianco (3,00 g, 73,8%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 1.35 (3H, t), 1.96-2.01 (1H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.67 (1H, m), 7.77-7.89 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.87 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dall'intermedio appropriato.

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio W4		etil 6-bromo-4-[[<i>(3S)</i> -tetraidrofuran-3-il]ammino]chinolin-3-carbossilato
Intermedio X4 *		etil 6-bromo-4-(ciclobutilammino)chinolin-3-carbossilato

* La reazione è stata agitata a 60°C per 16 ore.

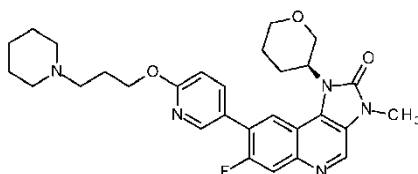
Intermedio W4: *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.45 (3H, t), 2.12 - 2.19 (1H, m), 2.48 - 2.55 (1H, m), 3.87 - 4.04 (2H, m), 4.12 (2H, td), 4.43 (2H, q), 4.76 - 4.86 (1H, m), 7.80 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 9.14 (1H, s), 9.64 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

Intermedio X4: *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1.45 (3H, t), 1.77 - 2.01 (2H, m), 2.16 - 2.31 (2H, m), 2.58 - 2.71 (2H, m), 4.45 (3H, m), 7.74 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 8.23 (1H, d), 9.09 (1H, s), 9.57 (1H, d) *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 349.

La preparazione di etil 6-bromo-4-clorochinolin-3-carbossilato è stata descritta in precedenza.

Esempio 47

Sale dell'acido metansolfonico di 7-fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

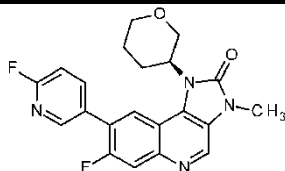


3-(Piperidin-1-il)propan-1-olo (43,4 mg, 0,30 mmol) in THF (0,5 ml) è stato aggiunto goccia a goccia ad una sospensione agitata di idruro di sodio (24,22 mg, 0,61 mmol) in THF (0,5 ml) a temperatura ambiente. La sospensione risultante è stata agitata per 10 minuti sotto azoto, poi è stato aggiunto 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (100 mg, 0,25 mmol) in DMF (1,5 ml) e la miscela di reazione agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (40 ml), lavata due volte con acqua (20 ml), lo strato organico essiccato su MgSO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 4% ammoniacca metanolica 2N in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (80 mg, 61,0%). Il materiale isolato (79 mg) è stato disciolto in DCM (2 ml) ed è stato aggiunto acido metansolfonico (16,07 mg, 0,17 mmol) in DCM. La soluzione è stata fatta evaporare fino ad essiccazione per fornire il sale dell'acido

metansolfonico del materiale desiderato come un solido giallo pallido (97 mg). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (1H, dd), 1.55 - 1.92 (6H, m), 2.06 - 2.26 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 - 2.77 (1H, m), 2.82 - 3.03 (2H, m), 3.19 - 3.29 (2H, m), 3.38 (2H, td), 3.49 (5H, s), 3.84 - 3.95 (1H, m), 4.12 (1H, dd), 4.19 (1H, t), 4.44 (2H, t), 4.76 - 5.07 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.11 (1H, dt), 8.26 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.01 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 520.2*

7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one è stato preparato come descritto di seguito:

Intermedio K4: 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



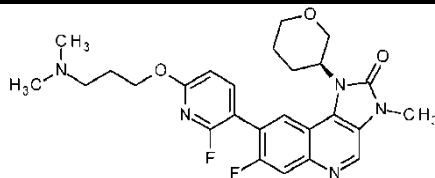
8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (250 mg, 0,66 mmol), acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (120 mg, 0,85 mmol) e K_2CO_3 2M (1 ml, 2,00 mmol) sono stati sospesi in 1,4-diossano (3 ml), degassati, poi è stato aggiunto [Pd-118] (22 mg, 0,03 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 80°C per 1 ora sotto azoto poi lasciata raffreddare. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 ml) poi lavata con acqua (2 x 25 ml), salamoia, la fase organica essiccata su MgSO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione

da 0 a 4% ammoniacale metanolica 2N in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido biancastro (205 mg, 79%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.71 - 1.87 (2H, m), 2.14 (1H, d), 2.57 - 2.76 (1H, m), 3.32 - 3.42 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.90 (1H, d), 4.06 - 4.16 (1H, m), 4.21 (1H, t), 4.79 - 5.1 (1H, m), 7.36 - 7.54 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.37 (1H, tt), 8.62 (1H, s), 8.95 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

La preparazione di 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one è stata descritta in precedenza.

Esempio 48

Sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-tetraidopiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

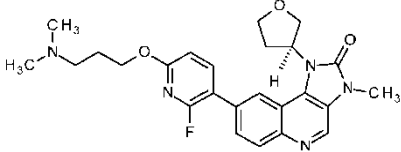
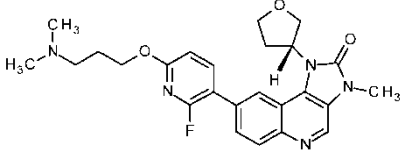
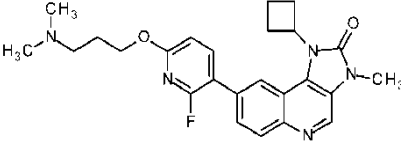
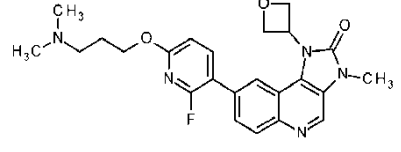


Cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (103 mg, 0,13 mmol) è stato aggiunto a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina (468 mg, 1,44 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (500 mg, 1,32 mmol) e carbonato di cesio (1285 mg, 3,95 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (2,5 ml). La miscela risultante è stata agitata a 80°C per tre ore poi lasciata raffreddare. La miscela di reazione è stata diluita con

EtOAc (100 ml), lavata due volte con acqua (50 ml), lo strato organico essiccato su MgSO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 4% ammoniacale metanolica 2N in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (130 mg, 19,87%). Il materiale può anche essere isolato come sale dell'acido metansolfonico dissolvendo in DCM e trattando con 1 - 1,1 equivalenti di acido metansolfonico, poi concentrando la miscela sotto vuoto e tritutando il residuo con Et₂O. *Spettro NMR (base libera):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.77 (2H, t), 1.89 (2H, p), 2.11 (1H, d), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.54 - 2.72 (1H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.89 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 4.23 (1H, t), 4.33 (2H, t), 4.85 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 8.11 - 8.24 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.93 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 - 1.89 (2H, m), 2.04 - 2.26 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 - 2.7 (1H, m), 2.84 (6H, d), 3.22 - 3.43 (3H, m), 3.50 (3H, s), 3.88 (1H, d), 4.03 - 4.15 (1H, m), 4.22 (1H, t), 4.39 (2H, t), 4.85 (1H, t), 7.01 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.17 - 8.26 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.96 (1H, s), 9.35 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 498.*

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dagli intermedi appropriati.

Esempio	Struttura	Nome
---------	-----------	------

<p>49</p>		<p>sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3<i>S</i>)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>50</p>		<p>sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3<i>R</i>)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>51</p>		<p>sale dell'acido metansolfonico di 1-ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>
<p>52</p>		<p>sale dell'acido metansolfonico di 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[4,5-c]chinolin-2-one</p>

Esempio 49: *Spettro NMR (base libera):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.82 - 1.95 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.36 (3H, t), 2.52 - 2.59 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.87 (1H, d), 4.11 (2H, dd), 4.21 (1H, d), 4.31 (2H, t), 5.76 (1H, s), 6.94 (1H, dd), 7.81 (1H, dt), 8.13 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.94 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.08 - 2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.52 - 2.59 (1H, m), 2.84 (6H, s), 3.2 - 3.28 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.8 - 3.97 (1H, m), 4.03 - 4.17 (2H, m), 4.22 (1H, td), 4.38 (2H, t), 5.64 - 5.97 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.59 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.35 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 466.*

Esempio 50: *Spettro NMR (base libera):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.89 (2H, p), 2.16 (6H, s), 2.36 (3H, t), 2.52 - 2.6 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.79 - 3.98 (1H, m), 4.04 - 4.18 (2H, m), 4.21 (1H, td), 4.31 (2H, t), 5.76 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 7.81 (1H, dt), 8.13 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.94 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.1 - 2.25 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.35 - 2.44 (1H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 2.85 (6H, d), 3.26 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.81 - 3.98 (1H, m), 4.07 - 4.17 (2H, m), 4.19 - 4.29 (1H, m), 4.39 (2H, t), 5.71 - 5.9 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.65 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.40 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 466.*

Esempio 51: *Spettro NMR (base libera):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.79 - 1.95 (4H, m), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.4 - 2.49

(2H, m), 3.07 (2H, td), 3.50 (3H, s), 4.32 (2H, t), 5.40 (1H, p), 6.95 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.90 (1H, s).
Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.78 - 1.99 (2H, m), 2.08 - 2.23 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.38 - 2.48 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.01 - 3.14 (2H, m), 3.2 - 3.29 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.38 (2H, t), 5.28 - 5.58 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.23 - 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s).
Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 450.

Esempio 52: *Spettro NMR (base libera):* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.83 - 1.96 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.36 (2H, t), 3.53 (3H, s), 4.32 (2H, t), 5.01 (2H, dd), 5.25 (2H, t), 5.95 - 6.24 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 8.13 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 8.39 (1H, s), 8.95 (1H, s).
Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 - 2.25 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (6H, s), 3.22 - 3.29 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.39 (2H, t), 4.95 - 5.14 (2H, m), 5.26 (2H, t), 6.10 (1H, p), 6.98 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.45 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.36 (1H, s) *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 452.*

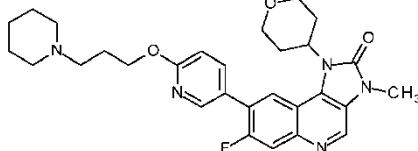
La 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina utilizzata per questi esempi è stata preparata direttamente prima dell'utilizzo trattando 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina (1 equiv) con 4,4,4',4'-5,5,5',5'-ottametil-2,2'-bi(1,3,2-diossaborolano) (2 equiv), acetato di potassio (3 equiv) e complesso [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropallio(II) con DCM (1:1) (0,1 equiv) in

1,4-diossano a 100°C per 6 ore. Questa miscela è stata lasciata raffreddare poi utilizzata direttamente nella reazione successiva.

La preparazione di 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina e degli intermedi bromo richiesti sono stati descritti precedentemente.

Esempio 53

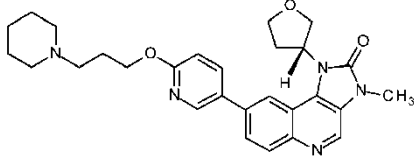
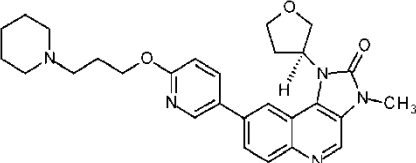
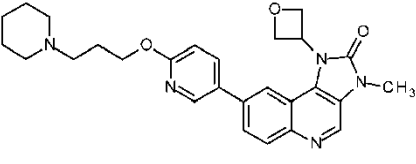
7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

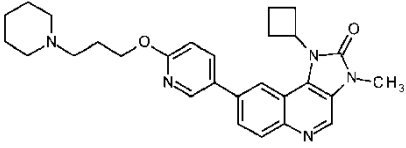
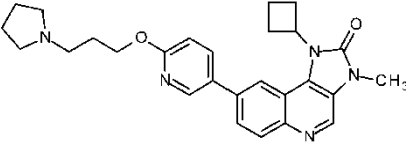
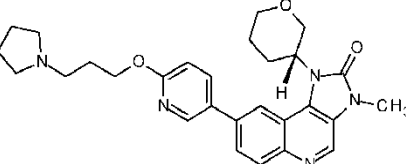
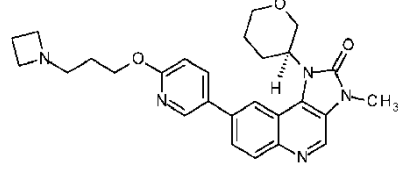


3-(Piperidin-1-il)propan-1-olo (0,053 ml, 0,35 mmol) è stato aggiunto lentamente ad una sospensione di idruro di sodio (31,5 mg, 0,79 mmol) in THF (7 ml) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (125 mg, 0,32 mmol) in THF (3 ml) è stato aggiunto alla miscela di reazione tramite siringa per un periodo di 1 minuto e la reazione è stata agitata per 24 ore. La reazione è stata spenta con acqua poi estratta in DCM, la fase organica separata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% ammoniacca metanolica 1M in DCM, e l'olio risultante triturato con Et₂O per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (92 mg, 56%). *Spettro NMR*: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.38 - 1.52 (2H, m), 1.61 (4H, p), 1.92 (2H, dd), 2.03 (2H, dt), 2.43 (4H, s), 2.47 - 2.58 (2H, m), 2.94 (2H,

d), 3.53 - 3.63 (5H, m), 4.22 (2H, dd), 4.42 (2H, t), 5.01 (1H, s), 6.89 (1H, dd), 7.85 - 7.96 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.71 (1H, s).
Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 520.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo dagli intermedi appropriati.

Esempio	Struttura	Nome
54 *		sale dell'acido metansolfonico di 3-metil-8- [6-[3-(1-piperidil)propossi]-3- piridil]-1-[(3 <i>R</i>)-tetraidrofuran- 3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2- one
55 **		3-metil-8-[6-[3-(1- piperidil)propossi]-3-piridil]- 1-[(3 <i>S</i>)-tetraidrofuran-3- il]imidazo[4,5-c]chinolin-2- one
56 ***		sale dell'acido trifluoroacetico di 3-metil-1- (ossetan-3-il)-8-[6-[3-(1- piperidil)propossi]-3- piridil]imidazo[4,5-c]chinolin- 2-one

<p>57 ***</p>		<p>sale dell'acido trifluoroacetico di 1- ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1- piperidil)propossi]-3- piridil]imidazo[4,5-c]chinolin- 2-one</p>
<p>58 ****</p>		<p>1-ciclobutil-3-metil-8-[6-(3- pirrolidin-1-ilpropossi)-3- piridil]imidazo[4,5-c]chinolin- 2-one</p>
<p>59 *****</p>		<p>3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1- ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3<i>R</i>)- tetraidropiran-3- il]imidazo[4,5-c]chinolin-2- one</p>
<p>60 *****</p>		<p>8-[6-[3-(azetidin-1- il)propossi]-3-piridil]-3-metil- 1-[(3<i>S</i>)-tetraidropiran-3- il]imidazo[4,5-c]chinolin-2- one</p>

* La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore poi a 45°C per 2 ore. Il materiale può anche essere isolato come sale dell'acido metansolfonico dissolvendo in DCM, trattando con acido metansolfonico (~1 equiv) e concentrando sotto vuoto poi tritutando il residuo con Et₂O.

** La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore poi a 45°C per 2 ore.

*** La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore poi a 45°C per 2 ore. Il materiale può anche essere isolato come sale dell'acido trifluoroacetico dissolvendo in DCM, trattando con acido trifluoroacetico (~1 equiv) e concentrando sotto vuoto poi tritutando il residuo con Et₂O.

**** La reazione è stata agitata a 50°C per una notte. Il materiale può anche essere isolato come sale dell'acido metansolfonico dissolvendo in DCM, trattando con acido metansolfonico (~1 equiv) e concentrando sotto vuoto.

***** La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 giorni.

***** La reazione è stata agitata a temperatura ambiente 2 ore.

Esempio 54: *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico):* ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.5 - 1.63 (2H, m), 1.7 - 1.98 (7H, m), 2.2 - 2.3 (2H, m), 2.45 (2H, dtd), 2.59 - 2.72 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.79 - 3.87 (1H, m), 3.97 (1H, td), 4.19 - 4.33 (2H, m), 4.37 - 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, t), 5.81 - 5.93 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 8.05

(1H, dd), 8.23 (1H, d), 8.56 (1H, dd), 8.58 (1H, d), 8.74 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.*

Esempio 55: *Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.36 - 1.51 (2H, m), 1.61 (4H, p), 2.02 (2H, dt), 2.44 (5H, dtd), 2.48 - 2.55 (2H, m), 2.59 - 2.71 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.98 (1H, td), 4.21 - 4.33 (2H, m), 4.41 (3H, t), 5.86 (1H, qd), 6.87 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 8.03 (1H, dd), 8.17 - 8.25 (1H, m), 8.5 - 8.59 (2H, m), 8.73 (1H, s).. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.**

Esempio 56: *Spettro NMR (base libera): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.07 (1H, s), 1.45 (2H, s), 1.57 - 1.64 (3H, m), 1.99 - 2.06 (2H, m), 2.42 (4H, s), 2.47 - 2.54 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.41 (2H, t), 5.18 - 5.25 (2H, m), 5.37 (2H, t), 6.08 - 6.18 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 8.24 (1H, d), 8.52 - 8.58 (2H, m), 8.75 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido trifluoroacetico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.6 - 1.78 (4H, m), 1.85 (2H, d), 2.14 - 2.23 (2H, m), 2.94 (1H, s), 3.2 - 3.28 (2H, m), 3.51 (2H, d), 3.58 (3H, s), 4.44 (2H, t), 5.05 - 5.12 (2H, m), 5.28 (2H, t), 6.23 - 6.31 (1H, m), 7.02 (1H, d), 8.05 - 8.37 (4H, m), 8.60 (1H, s), 8.74 (1H, d), 9.17 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.***

Esempio 57: *Spettro NMR (base libera): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.45 (2H, d), 1.60 (4H, p), 1.86 - 2.12 (4H, m), 2.43 (4H, s), 2.47 - 2.63 (4H, m), 3.24 (2H, pd), 3.58 (3H, s), 4.42 (2H, t), 5.36 (1H, p), 6.89 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.69 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido**

trifluoroacetico): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (2H, s), 1.58 - 1.76 (4H, m), 1.82 - 1.97 (4H, m), 2.14 - 2.28 (2H, m), 2.93 (2H, d), 3.06 - 3.14 (2H, m), 3.21 - 3.29 (2H, m), 3.53 (3H, s), 4.44 (2H, t), 5.51 - 5.58 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.97 (2H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 472.

Esempio 58: *Spettro NMR (base libera)*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 - 1.73 (4H, m), 1.86 - 1.99 (4H, m), 2.45 - 2.5 (6H, m), 2.57 (2H, t), 3.09 (2H, pd), 3.51 (3H, s), 4.39 (2H, t), 5.52 (1H, p), 6.99 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.41 (1H, d), 8.67 (1H, dd), 8.88 (1H, s). *Spettro NMR (sale dell'acido metansolfonico)*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.84 - 1.98 (4H, m), 2.01 - 2.1 (2H, m), 2.13 - 2.23 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.03 - 3.14 (4H, m), 3.28 - 3.36 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.58 - 3.67 (2H, m), 4.45 (2H, t), 5.52 - 5.63 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.49 (1H, s), 8.71 - 8.74 (1H, m), 9.03 (1H, s), 9.50 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 458.

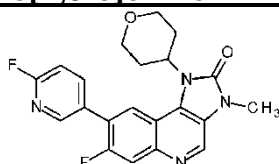
Esempio 59: *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 - 1.86 (6H, m), 1.95 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.51 - 2.75 (7H, m), 3.40 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.15 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.91 - 8.89 (6.82H, m). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.3.

Esempio 60: *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, m), 2.68 (3H, m), 3.35 (5H, m), 3.49 (3H, m),

3.92 (1H, m), 4.15 (2H, m), 4.33 (2H, m), 4.93 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.91 - 8.89 (6.92H, m).. *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.2.*

Gli intermedi fluoro richiesti per gli **Esempi 53 - 60** sono stati descritti precedentemente o sono stati preparati dagli intermedi bromo appropriati come descritto di seguito:

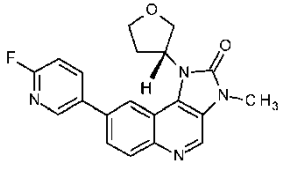
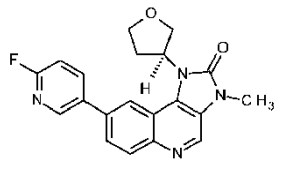
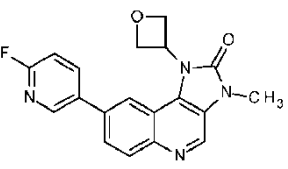
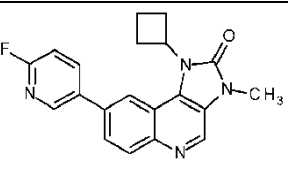
Intermedio F5: 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (0,445 g, 3,16 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (1 g, 2,63 mmol) e K₂CO₃ 2M (3,95 ml, 7,89 mmol) sono stati sospesi in diossano (3 ml) e acqua (0,75 ml). La reazione è stata degassata con azoto e poi è stato aggiunto dicloro[1,1'-bis(di-terz-butilfosfino)ferrocene]palladio(II) (0,086 g, 0,13 mmol) e la reazione è stata riscaldata fino a 80°C per 1 ora nel reattore a microonde. La miscela è stata lasciata raffreddare, diluita con acqua e poi estratta con DCM (2 x 100 ml). Le fasi organiche combinate sono state separate e concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% ammoniacca metanolica in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido beige (0,92 g, 88%). *Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (2H, dd), 2.69 (2H, qt), 3.49 - 3.59 (5H, m), 3.97 - 4.06 (2H, m), 5.08 (1H, tt), 7.38 - 7.45*

(1H, m), 7.96 (1H, d), 8.34 - 8.42 (2H, m), 8.61 - 8.65 (1H, m), 8.95 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397*

I seguenti intermedi fluoro sono stati preparati in modo analogo:

Intermedio	Struttura	Nome
Intermedio V5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio W5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio G5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[4,5-c]chinolin-2-one
Intermedio X5		1-ciclobutil-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

Intermedio V5: *Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ* 2.34 - 2.45 (1H, m), 2.52 - 2.67 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.91 (1H, td), 4.13 - 4.23 (2H, m), 4.27 (1H, td), 5.76 - 5.92 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.49 (1H, ddd), 8.68 (1H, d), 8.77 (1H, d), 8.96 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.*

Intermedio W5: *Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ* 2.33 - 2.44 (1H, m), 2.53 - 2.67 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.91 (1H, td), 4.13 - 4.22 (2H, m), 4.27 (1H, td), 5.79 - 5.9 (1H, m), 7.3 - 7.41 (1H, m), 8.02

(1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.49 (1H, ddd), 8.68 (1H, d), 8.77 (1H, d), 8.96 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.*

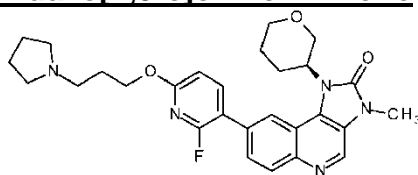
Intermedio G5: *Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ* 3.55 (3H, s), 5.07 (2H, dd), 5.28 (2H, t), 6.09 - 6.31 (1H, m), 7.29 - 7.43 (1H, m), 8.02 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.49 (1H, ddd), 8.56 (1H, d), 8.77 (1H, d), 8.97 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351*

Intermedio X5: *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ* 1.77 - 2.01 (2H, m), 2.46 (2H, ddt), 3.09 (2H, pd), 3.51 (3H, s), 5.53 (1H, p), 7.32 - 7.44 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.43 - 8.54 (2H, m), 8.75 (1H, d), 8.91 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 349.*

La preparazione degli intermedi bromo richiesti per le suddette reazioni è stata descritta precedentemente.

Esempio 61

8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetraidopiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

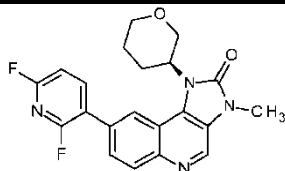


Una soluzione di 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-olo (0,047 g, 0,36 mmol) in THF (2 ml) è stata aggiunta lentamente ad una sospensione agitata di idruro di sodio (0,038 g, 0,96 mmol) in THF (2,0 ml) e la sospensione risultante agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Una soluzione di 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidopiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (0,12 g, 0,34 mmol) in DMF (2 ml) è

stata aggiunta lentamente e la reazione è stata agitata per una notte. È stata aggiunta acqua e la miscela è stata agitata per 30 minuti prima di essere estratta con EtOAc (50 ml). Le sostanze organiche sono state lavate con salamoia satura (25 ml), essiccate e fatte evaporare per dare il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% (1% NH₃ in MeOH) in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (0,005 g, 4%).
Spettro NMR: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.8 - 0.92 (1H, m), 1.21 - 1.29 (1H, m), 1.88 - 1.97 (2H, m), 1.99 - 2.1 (4H, m), 2.23 (1H, d), 2.26 - 2.36 (2H, m), 2.77 (1H, qd), 2.9-3.16 (4H, m), 3.53 - 3.56 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.98 - 4.09 (1H, m), 4.12 - 4.21 (1H, m), 4.45 (2H, t), 4.53 (1H, t), 4.9 - 5.01 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.22 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.71 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 506.

La preparazione di 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one è descritta di seguito:

Intermedio D5: 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



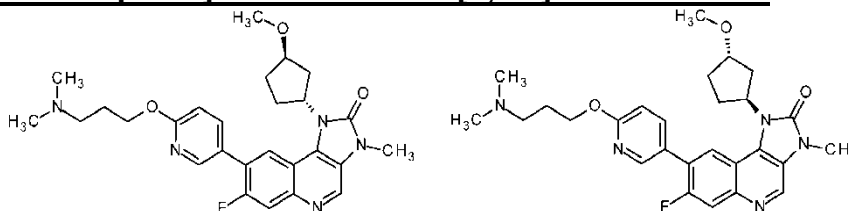
Acido (2,6-difluoropiridin-3-il)boronico (158 mg, 0,99 mmol) e 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (300 mg, 0,83 mmol) sono stati sospesi in diossano (8 ml) e K₂CO₃ 2M (2,071 ml, 4,14 mmol). La miscela è stata degassata con azoto ed è stato

aggiunto dicloro[1,1'-bis(di-terz-butilfosfino)ferrocene]palladio(II) (27,0 mg, 0,04 mmol). La sospensione risultante è stata riscaldata a 80°C per 1 ora in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc poi lavata con acqua (20 ml), salamoia e la fase organica essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido marrone (196 mg, 60%). *Spettro NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.82 (2H, hept), 2.15 (1H, d), 2.55 - 2.67 (1H, m), 3.36 - 3.44 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.92 (1H, d), 4.06 - 4.14 (1H, m), 4.29 (1H, t), 4.91 (1H, ddd), 7.42 (1H, dd), 7.85 - 7.91 (1H, m), 8.19 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.56 (1H, dt), 8.95 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

La preparazione di 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one è stata descritta precedentemente.

Esempi 62 e 63

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-
imidazo[4,5-c]chinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-

metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1) (400 mg, 1,01 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (227 mg, 1,01 mmol) e cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triosopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (160 mg, 0,20 mmol) sono stati sospesi in una miscela di diossano (5 ml) e acqua (0,5 ml) ed è stato aggiunto Cs₂CO₃ (661 mg, 2,03 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C per 1 ora nel reattore a microonde poi lasciata raffreddare. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e ridisciolta in EtOAc (100 ml), lavata in sequenza con acqua (2 x 20 ml), lo strato organico essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa, utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,03% di NH₃) e MeCN come eluenti, per fornire il materiale desiderato come miscela racemica. La miscela è stata purificata mediante HPLC chirale preparativa su una colonna Chiralpak IA, eluendo isocraticamente con 10% alcool isopropilico in eptano (modificato con 0,2% di dietilammina) come eluente per fornire i due isomeri separati.

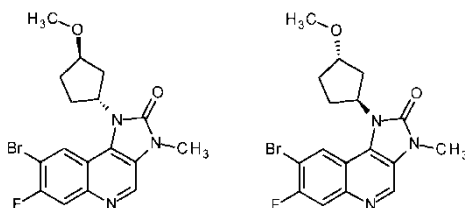
Esempio 62: Isomero 1 (12 mg) *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.73 - 1.85 (1 H, m), 1.84 - 1.96 (2 H, m), 2.09 - 2.26 (9 H, s), 2.35 - 2.50 (4 H, m), 3.21 - 3.26 (3 H, s), 3.45 - 3.58 (3 H, s), 4.05 - 4.14 (1 H, m), 4.33 - 4.42 (2 H, m), 5.45 - 5.56 (1 H, m), 6.97 - 7.04 (1 H, m), 7.90 - 7.98 (1 H, m), 8.01 - 8.09 (1 H, m), 8.26 - 8.33 (1

H, m), 8.48 - 8.54 (1 H, m), 8.91 - 8.96 (1 H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

Esempio 63: Isomero 2 (12 mg) Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 - 1.82 (1 H, m), 1.85 - 1.97 (2 H, m), 2.11 - 2.26 (9 H, s), 2.37 - 2.50 (4 H, m), 3.21 - 3.26 (3 H, s), 3.46 - 3.56 (3 H, s), 4.07 - 4.13 (1 H, m), 4.33 - 4.42 (2 H, m), 5.47 - 5.58 (1 H, m), 6.97 - 7.04 (1 H, m), 7.90 - 7.98 (1 H, m), 8.01 - 8.09 (1 H, m), 8.27 - 8.34 (1 H, m), 8.49 - 8.54 (1 H, s), 8.91 - 8.96 (1 H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

La preparazione di 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) è descritta di seguito:

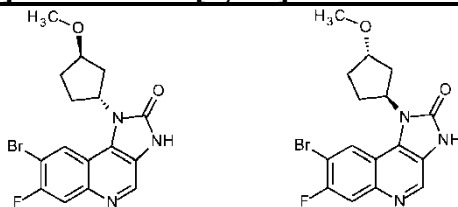
Intermedio Y1: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one e 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1)



Una miscela di 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) (2,8 g, 7,33 mmol), idrossido di sodio (440 mg, 11,00 mmol),

bromuro di tetrabutylammonio (240 mg, 0,75 mmol) e ioduro di metile (1,6 g, 11,27 mmol) in DCM (150 ml) e acqua (100 ml) è stata agitata per 12 ore a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata concentrata sotto vuoto e il residuo tritato con acqua. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione ed essiccati per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (2,5 g, 86%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.76 - 1.86 (1H, m), 2.11 - 2.32 (4H, m), 2.41 - 2.44 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.12 - 4.15 (1H, m), 5.38-5.45 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.94 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 394.

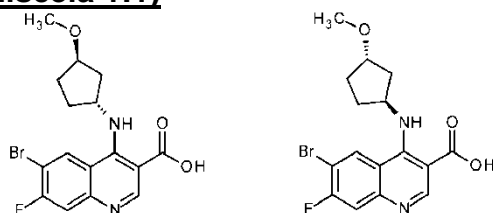
Intermedio Y2: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1)



Una miscela di acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[1R,3R)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico: acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[1S,3S)-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1) (2,9 g, 7,53 mmol) e trietilammina (2,3 g, 22,73 mmol) in DMA (20 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. È stato aggiunto difenil fosforazidato (2,5 g, 9,09 mmol) e la soluzione risultante agitata per 2 ore a 60°C. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare e i solidi raccolti mediante filtrazione. Il solido è

stato essiccato in una stufa a pressione ridotta per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (2,8 g, 97%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.78 - 1.88 (1H, m), 2.11 - 2.31 (4H, m), 2.41 - 2.45 (1H, m), 3.27 (3H, s), 4.08 - 4.15 (1H, m), 5.34 - 5.39 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.68 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

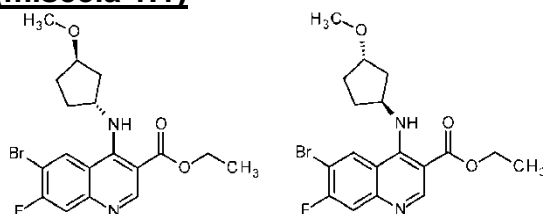
Intermedio Y3: acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[1R,3R]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico e acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[1S,3S]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1)



Una miscela di etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[1R,3R]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato: etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[1S,3S]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato (miscela 1:1) (3,4 g, 8,23 mmol) e idrossido di sodio 2N (12 ml) in MeOH (15 ml) e THF (15 ml) è stata agitata per 12 ore a temperatura ambiente. Il pH della soluzione è stato regolato a 3 con HCl 1M e il solido risultante raccolto mediante filtrazione ed essiccato per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (2,9 g, 91%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.61 - 1.71 (2H, m), 1.76 - 1.86 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.11 - 2.26 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.86 - 3.96

(1H, m), 4.56 - 4.64 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.88 (1H, s), 13.31 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 383.

Intermedio Y4: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[1R,3R]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato ed Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[1S,3S]-3-metossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato (miscela 1:1)



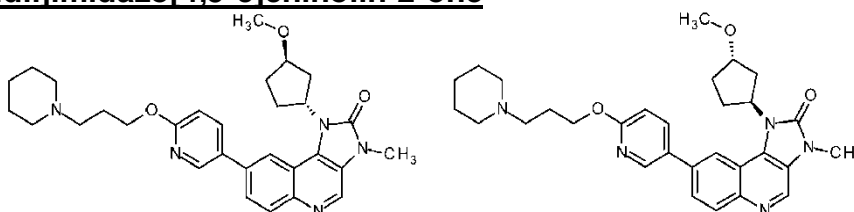
Una miscela di etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato (2 g, 6,01 mmol), (1R,3R)-3-metossiciclopentanammina cloridrato e (1S,3S)-3-metossiciclopentanammina cloridrato (miscela 1:1) (1,4 g, 9,21 mmol) e DIPEA (1,6 g, 12,38 mmol) in DMA (10 ml) è stata agitata per 2 ore a 80°C. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare e il residuo triturato con acqua. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione ed essiccati per fornire il materiale desiderato come un solido bianco (2,4 g, 97%). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 411.

La preparazione di etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato è stata descritta precedentemente.

Esempi 64 e 65

1-[[1R,3R]-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 1-

[(1S,3S)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Una miscela di 3-(piperidin-1-il)propan-1-olo (175 mg, 1,22 mmol) e NaH (122 mg, 3,06 mmol) in THF (10 ml) è stata agitata sotto azoto a 0°C per 30 minuti poi è stato aggiunto 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1) (400 mg, 1,02 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora poi è stata spenta con acqua (50 ml), estratta con EtOAc (3 x 50 ml), lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire olio giallo. Il liquido grezzo è stato triturato con eptano per fornire il materiale desiderato come miscela di isomeri (350 mg, 66,6%) come un solido giallo. La miscela racemica è stata purificata mediante HPLC chirale preparativa su una colonna AD, eluendo con 10% alcool isopropilico in esano (modificato con 0,1% di dietilammina) come eluente, e le frazioni contenenti gli isomeri separati fatte evaporare fino ad essiccazione.

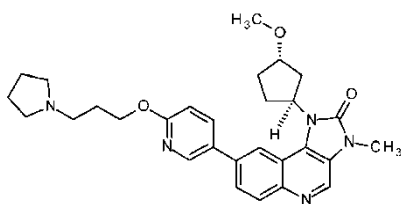
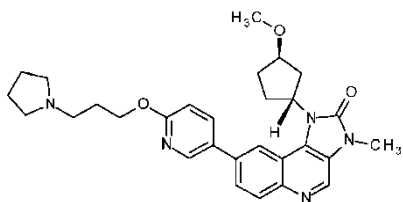
Esempio 64: Isomero 1 (120 mg) *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 1.61 - 1.71 (2H, m), 1.76 - 1.86 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.11 - 2.26 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.86 - 3.96 (1H, m), 4.56

- 4.64 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.88 (1H, s), 13.31 (1H, s).

Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 516.

Esempio 65: Isomero 2 (120 mg) Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 1.53 (2H, q), 1.67 (4H, p), 1.89 - 2.14 (3H, m), 2.23 - 2.41 (3H, m), 2.47 - 2.71 (8H, m), 3.40 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.17-4.18 (1H, m), 4.41 (2H, t), 5.62 (1H, p), 6.94 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.02 - 8.17 (2H, m), 8.38 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.76 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 516.

I seguenti composti sono stati preparati in modo analogo da 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) e l'alcool appropriato.

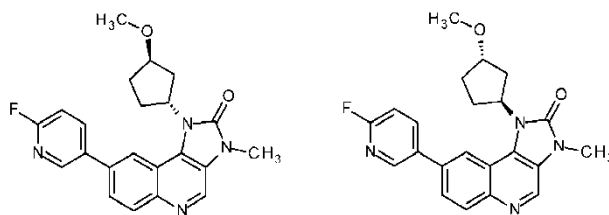
Esempio	Struttura	Nome
66 e 67 *		1-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5- <i>c</i>]chinolin-2-one e
		1-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5- <i>c</i>]chinolin-2-one

* La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Gli isomeri sono stati separati mediante HPLC chirale preparativa su una colonna AD, eluendo con 10% alcool isopropilico in esano (modificato con 0,1% di dietilammina) come eluente.

Esempio 66: Isomero 1 (105 mg) *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.91 - 2.05 (5H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.22 - 2.46 (3H, m), 2.52 - 2.83 (8H, m), 3.39 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.20 (1H,p), 4.47 (2H, t), 5.62 (1H, q), 6.91 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.73 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

Esempio 67: Isomero 2 (105 mg) *Spettro NMR:* ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.80-2.00 (5H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.35-2.55 (3H, m), 2.63-2.83 (8H, m), 3.40 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.20 (1H, t), 4.47 (2H, t), 5.61 (1H, p), 6.91 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.73 (1H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502 La preparazione di 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1) è descritta di seguito.

Intermedio O5: 8-(6-Fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1)

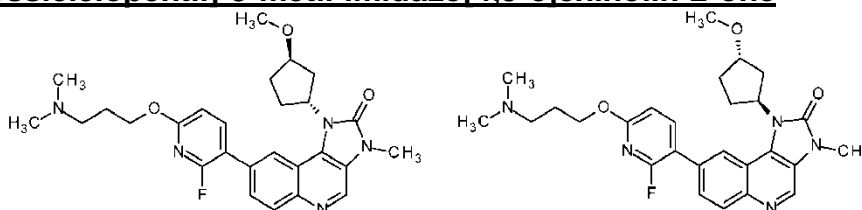


Una miscela di 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) (1,5 g, 3,99 mmol), acido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (0,674 g, 4,78 mmoli) e cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (0,314 g, 0,40 mmol) in diossano:acqua (miscela 10:1) (16,5 ml) è stata riscaldata a 120°C per 45 minuti nel reattore a microonde poi lasciata raffreddare e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante FCC, gradiente di eluizione da 0 a 10% MeOH in DCM, per fornire il materiale desiderato come un solido giallo (1,20 g, 77%). *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.91 - 1.99 (1H, m), 2.21- 2.36 (3H, m), 2.58 - 2.78 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.15 - 4.17 (1H, m), 5.52 - 5.65 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 8.13 (1H, td), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.76 (1H, s). *Spettro di massa*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 393.

La preparazione di 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) è stata descritta precedentemente.

Esempi 68 e 69

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1R,3R)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one



Cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-trioisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (107 mg, 0,13 mmol) è stato aggiunto a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossi-*N,N*-dimetilpropan-1-ammina (474 mg, 1,46 mmol), 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) (500 mg, 1,33 mmol) e carbonato di cesio (1299 mg, 3,99 mmol) in 1,4-diossano (10 ml) e acqua (2,5 ml). La miscela risultante è stata agitata a 80°C per 5 ore poi lasciata raffreddare. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante C18-FCC, gradiente di eluizione da 5 a 50% MeOH in acqua, per fornire il materiale desiderato come miscela di isomeri (350 mg, 53,4%). La miscela racemica è stata purificata mediante HPLC chirale preparativa su una colonna Chiralcel IC, eluendo con alcol isopropilico, e le frazioni contenenti gli isomeri separati fatte evaporare fino ad essiccazione.

Esempio 68: Isomero 1 (50 mg) *Spettro NMR:* ¹H NMR (300MHz, MeOH-*d*₄) δ 1.90-1.96 (1H, m), 2.12-2.13 (2H, m), 2.20-2.31

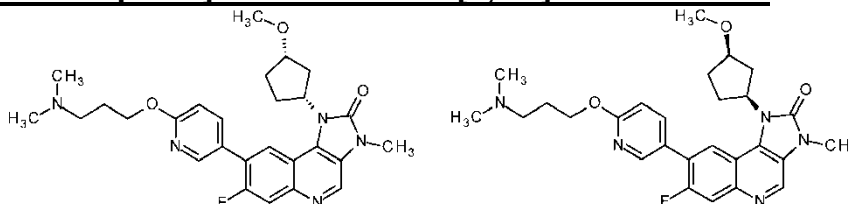
(3H, m), 2.47-2.50 (1H, m), 2.54 (6H, s), 2.68-2.70 (1H, m), 2.78 - 2.90 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.17-4.18 (1H, m), 4.43 (2H, t), 5.55 - 5.67 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.80 - 7.91 (1H, m), 8.07 - 8.20 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.82 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.*

Esempio 69: Isomero 2 (45 mg) (contaminato con 0,38 equivalenti di dietilammina) *Spettro NMR: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄)* δ 1.93-1.95 (1H, m), 2.29 - 2.51 (6H, m), 2.60 - 2.77 (2H, m), 2.95 (6H, s), 3.36 -3.38(4H, s), 3.60 (3H, s), 4.17-4.18 (1H, m), 4.48 (2H, t), 5.62-5.63 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.15-8.20 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.82 (1H, s). *Spettro di massa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.*

La preparazione di 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) è stata descritta precedentemente.

Esempi 70 e 71

8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one e 8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one



8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-

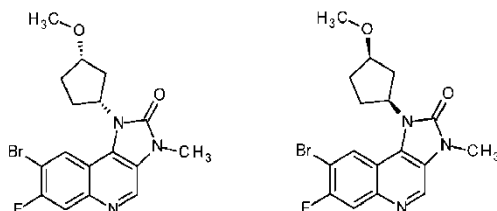
metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1) (500 mg, 1,27 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-il]ossipropan-1-ammina (284 mg, 1,27 mmol) e cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triosopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (200 mg, 0,25 mmol) sono stati sospesi in una miscela di diossano : acqua (miscela 10:1, 20 ml) ed è stato aggiunto Cs₂CO₃ (826 mg, 2,54 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C per 1 ora nel reattore a microonde poi lasciata raffreddare. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino ad essiccazione e ridisciolta in EtOAc (100 ml), lavata in sequenza con acqua (2 x 20 ml), lo strato organico essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa, utilizzando in modo decrescente miscele polari di acqua (contenenti lo 0,03% di NH₃) e MeCN come eluenti, per fornire il materiale desiderato come miscela racemica. La miscela è stata purificata mediante HPLC chirale preparativa su una colonna Chiralpak IA, eluendo isocraticamente con 10% IPA in eptano (modificato con 0,2% di dietilammina) come eluente per fornire i due isomeri separati.

Esempio 70: Isomero 1 (250 mg) *Spettro NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.83 - 2.06 (5 H, m), 2.14 - 2.19 (6 H, s), 2.26 - 2.51 (5 H, m), 3.02 - 3.07 (3 H, s), 3.47 - 3.64 (3 H, s), 3.86 - 3.96 (1 H, m), 4.33 - 4.41 (2 H, m), 5.26 - 5.40 (1 H, m), 6.94 - 7.01 (1 H, d), 7.89 - 7.97 (1 H, d), 7.98 - 8.06 (1 H, m), 8.39 - 8.49 (2 H, m), 8.92 - 8.97 (1 H, s). *Spettro di massa:* *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 494.

Esempio 71: Isomero 2 (250 mg) *Spettro NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.83 - 2.08 (5 H, m), 2.13 - 2.18 (5 H, s), 2.24 - 2.56 (4 H, m), 3.02 - 3.07 (3 H, s), 3.50 - 3.55 (3 H, s), 3.85 - 3.96 (1 H, m), 4.33 - 4.41 (2 H, m), 5.25 - 5.39 (1 H, m), 6.94 - 7.01 (1 H, m), 7.87 - 7.95 (1 H, m), 7.97 - 8.05 (1 H, m), 8.35 - 8.50 (2 H, m), 8.91 - 8.96 (1 H, s). *Spettro di massa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

La preparazione di 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one e 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) è descritta di seguito:

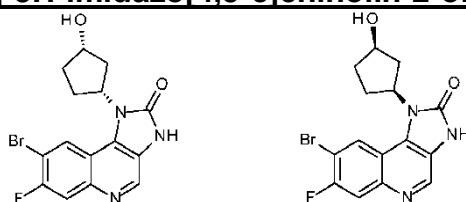
Intermedio Z1: 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one e 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1)



NaH (0,213 g, 8,88 mmol) è stato aggiunto in porzioni a 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-idrossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-idrossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one (miscela 1:1) (1,3 g, 3,55 mmol) in DMF (10 ml) a -20°C sotto azoto e la miscela risultante agitata a 0°C per 30 minuti. Ioduro di metile (0,444 ml, 7,10 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia alla miscela a -20°C sotto azoto e la miscela risultante è stata

agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua (20 ml), il solido filtrato ed essiccato per fornire il materiale desiderato come un solido marrone (1,30 g, 93%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.02 (3 H, t), 2.22-2.51 (3 H, m), 3.30-3.32 (3 H, s), 3.97 (1 H, m), 5.26-5.31 (1 H, m), 7.89-7.52 (1 H, d), 8.74 (1H, d), 8.93 (1H, s). *Spettro di massa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 396.

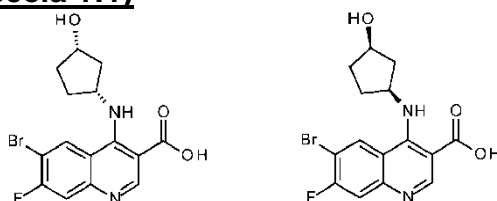
Intermedio Z2: 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one e 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one (miscela 1:1)



Una miscela di trietilammina (2,105 ml, 15,10 mmol) e acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1R,3S)*-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico: acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1S,3R)*-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1) (2 g, 5,03 mmol) in DMF (10 ml) è stata agitata per 1 ora. È stato aggiunto difenil fosforazidato (1,663 g, 6,04 mmol) e la soluzione risultante è stata agitata per una notte a 60°C. La miscela di reazione è stata versata in acqua, i solidi raccolti mediante filtrazione ed essiccati per fornire il materiale desiderato come un solido giallo (1,3 g, 71%). *Spettro NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.88 (2H, dt), 1.97 - 2.10 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.38 (2H, m), 4.23 - 4.30 (1H, m), 5.27 (1H, m), 7.88 (1H, m),

8.69 (1H, s), 8.80 (1H, d), 11.77 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 366.

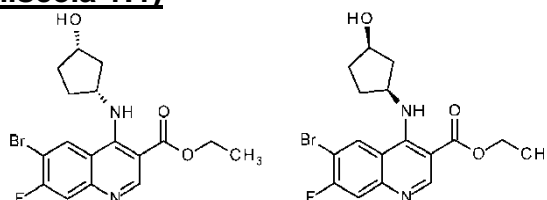
Intermedio Z3: acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico e acido 6-bromo-7-fluoro-4-[[[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilico (miscela 1:1)



Una miscela di etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato: etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato (miscela 1:1) (3 g, 7,55 mmol) e idrossido di sodio (0,604 g, 15,10 mmol) in THF (10 ml) e acqua (5 ml) è stata agitata per 16 ore a 60°C. Le sostanze organiche sono state rimosse sotto vuoto e il pH della miscela risultante regolato a 6-7 con HCl 2M. Il solido risultante è stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato per fornire il materiale desiderato come un solido grigio (2,0 g, 72%). Spettro NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 - 1.82 (3H, m), 1.90 - 1.98 (1H, m), 2.26 (2H, m), 2.51 (4H, s), 4.26 (1H, s), 4.68 (1H, s), 7.86 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.93 (1H, s), 10.95 (1H, s). Spettro di massa: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 369.

Intermedio Z4: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-carbossilato ed etil 6-bromo-

7-fluoro-4-[[*(1S,3R)*-3-idrossiciclopentil]ammino]chinolin-3-
carbossilato (miscela 1:1)



DIPEA (3,94 ml, 22,55 mmol) è stata aggiunta ad una miscela di *cis*-3-amminociclopentanololo cloridrato (1,49 g, 10,83 mmol) ed etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato (3 g, 9,02 mmol) in DMA (20 ml) sotto azoto e la miscela risultante agitata a 100°C per 6 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua (50 ml) e il solido filtrato ed essiccato per fornire il materiale desiderato come olio marrone (3,0 g, 84%). *Spettro NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t), 1.67 (1H, d), 1.72 - 1.79 (2H, m), 1.81 - 1.92 (1H, m), 1.96 (3H, s), 2.19 (2H, ddt), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.08 (1H, d), 4.23 (1H, s), 4.33 (2H, q), 4.45 (1H, s), 4.83 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 8.52 (1H, d), 8.85 (1H, s), 9.25 (1H, d). *Spettro di massa*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 397.

La preparazione di etil 6-bromo-4-cloro-7-fluorochinolin-3-carbossilato è stata descritta precedentemente.

SAGGI BIOLOGICI

I seguenti saggi sono stati utilizzati per misurare gli effetti dei composti della presente invenzione: a) saggio di potenza cellulare ATM; b) saggio di potenza cellulare PI3K; c) saggio di potenza cellulare mTOR; d) saggio di potenza cellulare ATR; e) modello di xenotrapianto murino. Durante la descrizione dei saggi, generalmente:

i. Sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni: 4NQO = 4-Nitrochinolina *N*-ossido; Ab = anticorpo; BSA = albumina di siero bovino; CO₂ = diossido di carbonio; DMEM = terreno di Eagle modificato da Dulbecco; DMSO = dimetil solfossido; EDTA = acido etilendiamminotetraacetico; EGTA = acido etilen glicole tetraacetico; ELISA = saggio immuno-assorbente legato a un enzima; EMEM = terreno minimo essenziale di Eagle; FBS = siero fetale bovino; h = ora/e; HRP = perossidasi di rafano; i.p. = intraperitoneale; PBS = tampone fosfato salino; PBST = tampone fosfato salino / Tween; TRIS = Tris(idrossimetil)amminometano; Reagente MTS: [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carbossimetossifenil)-2-(4-solfofenil)-2H-tetrazolio, sale interno, e un reagente di accoppiamento elettronico (fenazina metosolfato) PMS; s.c. sottocutaneo.

ii. I valori di IC₅₀ sono stati calcolati utilizzando un modello di adattamento intelligente in Genedata. Il valore di IC₅₀ era la concentrazione del composto di prova che ha inibito il 50% dell'attività biologica.

Saggio a): Potenza cellulare ATM

Razionale:

L'irradiazione cellulare induce rotture a doppio filamento del DNA e la rapida autofosforilazione intermolecolare della serina 1981 che provoca la dissociazione del dimero e da inizio all'attività della chinasi ATM cellulare. La maggior parte delle molecole di ATM nella cellula sono rapidamente fosforilate su questo sito dopo dosi di

radiazioni di appena 0,5 Gy, e il legame di un anticorpo fosfospecifico è rilevabile dopo l'introduzione di solo qualche rottura a doppio filamento del DNA nella cellula.

Il razionale del saggio pATM è identificare gli inibitori di ATM nelle cellule. Le cellule HT29 vengono incubate con i composti di prova per 1 ora prima dell'irradiazione con raggi X. 1 ora dopo le cellule vengono fissate e colorate per pATM (Ser1981). La fluorescenza viene letta sulla piattaforma di imaging arrayscan.

Dettagli del metodo:

Cellule HT29 (ECACC #85061109) sono state seminate in piastre di saggio da 384 pozzetti (Costar #3712) ad una densità di 3500 cellule/pozzetto in 40 µl di terreno EMEM contenente 1% L glutammina e 10% FBS e lasciate aderire per una notte. La mattina seguente i composti di Formula **(I)** in 100% DMSO sono stati aggiunti alle piastre di saggio mediante erogazione acustica. Dopo 1 ora di incubazione a 37°C e 5% di CO₂, le piastre (fino a 6 alla volta) sono state irradiate utilizzando lo strumento X-RAD 320 (PXi) con l'equivalente a ~600cGy. Le piastre sono state reintrodotte nell'incubatore per un'ulteriore ora. Poi le cellule sono state fissate aggiungendo 20 µl di formaldeide al 3,7% in soluzione PBS e incubando per 20 minuti a temperatura ambiente prima di essere lavate con 50 µl / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405. Poi 20 µl di Triton X100 0,1% in PBS sono stati aggiunti e incubati per 20 minuti a temperatura ambiente, per permeabilizzare le cellule. Poi le piastre sono state

lavate una volta con 50 µl / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405.

Anticorpo fosfo-ATM Ser1981 (Millipore #MAB3806) è stato diluito 10000 volte in PBS contenente 0,05% polisorbato/Tween e 3% BSA e 20 µl sono stati aggiunti a ciascun pozzetto e incubati per una notte a temperatura ambiente. La mattina seguente le piastre sono state lavate tre volte con 50 µl / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405, e poi sono stati aggiunti 20 µl di soluzione di Ab secondario, contenente IgG anti-coniglio di capra Alexa Fluor® 488 diluito 500 volte (Life Technologies, A11001) e 0,002 mg/ml di colorante Hoeschst (Life technologies #H-3570), in PBS contenente 0,05% polisorbato/Tween e 3% BSA. Dopo incubazione di 1 ora a temperatura ambiente, le piastre sono state lavate tre volte con 50 µl / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405, e le piastre sono state sigillate e mantenute in PBS a 4°C fino alla lettura. Le piastre sono state lette utilizzando uno strumento ArrayScan VTI, utilizzando un filtro XF53 con obiettivo 10X. Un allestimento a due laser è stato utilizzato per analizzare la colorazione nucleare con Hoeschst (405nm) e la colorazione con anticorpo secondario di pSer1981 (488nm).

Saggio b): Potenza cellulare ATR

Razionale:

ATR è una chinasi correlata alla PI 3-chinasi che fosforila substrati multipli su residui di serina o treonina in risposta al danno del DNA o ai blocchi della replicazione. Chk1, una protein-chinasi a valle di

ATR, svolge un ruolo chiave nel controllo del checkpoint da danno al DNA. L'attivazione di Chk1 comporta la fosforilazione di Ser317 e Ser345 (quest'ultima considerato il bersaglio preferenziale per la fosforilazione/attivazione da parte di ATR). Questo era un saggio basato su cellule per misurare l'inibizione della chinasi ATR, misurando una riduzione della fosforilazione di Chk1 (Ser 345) in cellule HT29, in seguito al trattamento con il composto di Formula **(I)** e l'UV mimetico 4NQO (Sigma #N8141).

Dettagli del metodo:

Cellule HT29 (ECACC #85061109) sono state seminate in piastre di saggio da 384 pozzetti (Costar #3712) ad una densità di 6000 cellule/pozzetto in 40 µl di terreno EMEM contenente 1% L glutammina e 10% FBS e lasciate aderire per una notte. La mattina seguente il composto di Formula **(I)** in 100% DMSO è stato aggiunto alle piastre di saggio mediante erogazione acustica. Dopo un'incubazione di 1 ora a 37°C e 5% CO₂, 40 nl di 4NQO 3mM in 100% DMSO sono stati aggiunti a tutti i pozzetti mediante erogazione acustica, eccetto i pozzetti di controllo minimi che sono stati lasciati non trattati con 4NQO per generare un controllo a risposta nulla. Le piastre sono state reintrodotte nell'incubatore per un'ulteriore ora. Poi le cellule sono state fissate aggiungendo 20 µl di formaldeide al 3,7% in soluzione di PBS e incubando per 20 minuti a temperatura ambiente. Poi 20 µl di Triton X100 0,1% in PBS sono stati aggiunti e incubati per 20 minuti a temperatura ambiente, per permeabilizzare le cellule. Poi le piastre

sono state lavate una volta con 50 μ l / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405.

Anticorpo fosfo-Chk1 Ser 345 (Cell Signalling Technology #2348) è stato diluito 150 volte in PBS contenente 0,05% polisorbato/Tween e 15 μ l sono stati aggiunti a ciascun pozzetto e incubati per una notte a temperatura ambiente. La mattina seguente le piastre sono state lavate tre volte con 50 μ l / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405, e poi sono stati aggiunti 20 μ l di soluzione di Ab secondario, contenente IgG anti-coniglio di capra Alexa Fluor 488 diluito 500 volte (Molecular Probes #A-11008) e 0,002 mg/ml di colorante Hoeschst (Molecular Probes #H-3570), in PBST. Dopo incubazione di 2 ore a temperatura ambiente, le piastre sono state lavate tre volte con 50 μ l / pozzetto di PBS, utilizzando un lavatore di piastre Biotek EL405, e le piastre sono state poi sigillate con sigillanti per piastra neri fino alla lettura. Le piastre sono state lette utilizzando uno strumento ArrayScan VTI, utilizzando un filtro XF53 con obiettivo 10X. Un allestimento a due laser è stato utilizzato per analizzare la colorazione nucleare con Hoeschst (405nm) e la colorazione con anticorpo secondario di pChk1 (488nm).

Saggio c): Potenza cellulare PI3K

Razionale:

Questo saggio è stato utilizzato per misurare l'inibizione di PI3K- α nelle cellule. PDK1 è stata identificata come la chinasi dell'ansa di attivazione a monte della proteina chinasi B (Akt1), che è essenziale

per l'attivazione di PKB. L'attivazione della chinasi lipidica fosfoinositide 3 chinasi (PI3K) è fondamentale per l'attivazione di PKB da parte di PDK1.

In seguito alla stimolazione del ligando del recettore tirosin chinasi, PI3K viene attivata, che converte PIP2 in PIP3, che è legato mediante il dominio PH di PDK1 con conseguente reclutamento di PDK1 alla membrana plasmatica dove fosforila AKT in corrispondenza di Thr308 nell'ansa di attivazione.

Lo scopo di questo saggio con meccanismo di azione basato su cellule è di identificare composti che inibiscono l'attività di PDK o il reclutamento di PDK1 alla membrana inibendo l'attività di PI3K. La fosforilazione di fosfo-Akt (T308) in cellule BT474c in seguito al trattamento con i composti per 2 ore è una misura diretta di PDK1 e una misura indiretta dell'attività di PI3K.

Dettagli del metodo:

Cellule BT474 (carcinoma duttale mammario umano, ATCC HTB-20) sono state seminate in piastre nere da 384 pozzetti (Costar, #3712) ad una densità di 5600 cellule/pozzetto in DMEM contenente 10% FBS e 1% glutammina e lasciate aderire per una notte.

La mattina seguente i composti in 100% DMSO sono stati aggiunti alle piastre di saggio mediante erogazione acustica. Dopo un'incubazione di 2 ore a 37°C e 5% CO₂, il terreno è stato aspirato e le cellule sono state lisate con un tampone contenente Tris 25mM, EDTA 3mM, EGTA 3mM, fluoruro di sodio 50mM, ortovanadato di sodio 2mM,

saccarosio 0,27M, β -glicerofosfato 10mM, pirofosfato di sodio 5mM, 0,5% Triton X-100 e compresse di cocktail di inibitori della proteasi completo (Roche #04 693 116 001, utilizzata 1 compressa per 50 ml di tampone di lisi).

Dopo 20 minuti, i lisati cellulari sono stati trasferiti in piastre ELISA (Greiner # 781077) che erano state pre-rivestite con un anticorpo anti-AKT totale in tampone PBS e il legame non specifico è stato bloccato con 1% BSA in PBS contenente 0,05% Tween 20. Le piastre sono state incubate per una notte a 4°C. Il giorno successivo le piastre sono state lavate con tampone PBS contenente 0,05% Tween 20 e ulteriormente incubate con un anti-fosfo AKT T308 monoclonale murino per 2 ore. Le piastre sono state lavate di nuovo come sopra prima dell'aggiunta di un anticorpo secondario coniugato a anti-HRP murino di cavallo. Dopo un'incubazione di 2 ore a temperatura ambiente, le piastre sono state lavate e a ciascun pozzetto è stata aggiunta una soluzione di lavoro substrato QuantaBlu (Thermo Scientific #15169, preparata secondo le istruzioni del fornitore). Il prodotto fluorescente sviluppato è stato arrestato dopo 60 minuti mediante aggiunta di soluzione Stop ai pozzetti. Le piastre sono state lette utilizzando un lettore di piastre Tecan Safire utilizzando lunghezze d'onda di eccitazione a 325nm e di emissione a 420nm rispettivamente. Eccetto laddove specificato, i reagenti contenuti nel kit ELISA sandwich Path Scan Phospho AKT (Thr308) da Cell Signalling (#7144) sono stati utilizzati in questo saggio ELISA.

Saggio d): Potenza cellulare mTOR

Razionale:

Questo saggio è stato utilizzato per misurare l'inibizione di mTOR nelle cellule. Lo scopo del saggio con meccanismo d'azione basato su cellule fosfo-AKT utilizzando Acumen Explorer è di identificare gli inibitori di PI3Ka o mTOR-Rictor (compagno insensibile alla rapamicina di mTOR). Questo è misurato da qualsiasi diminuzione della fosforilazione della proteina Akt a Ser473 (AKT si trova a valle di PI3Ka nella via di trasduzione del segnale) nelle cellule MDA-MB-468 dopo trattamento con composto.

Dettagli del metodo:

Le cellule MDA-MB-468 (adenocarcinoma mammario umano #ATCC HTB 132) sono state seminate a 1500 cellule / pozzetto in 40 µl di DMEM contenente 10% FBS e 1% glutammina in piastre Greiner da 384 pozzetti nere a fondo piatto. Le piastre cellulari sono state incubate per 18 ore in un incubatore a 37°C prima del dosaggio con i composti di formula (I) in 100% DMSO utilizzando erogazione acustica. I composti sono stati dosati in un intervallo di concentrazione di 12 punti in una mappa di piastre randomizzata. I pozzetti di controllo sono stati generati mediante dosaggio di 100% DMSO (segnale max) o aggiunta di un composto di riferimento (un inibitore di PI3K-β) che ha eliminato completamente il segnale pAKT (controllo min). Le piastre sono state incubate a 37°C per 2 ore, le cellule sono state poi fissate mediante l'aggiunta di 10 µl di una soluzione al 3,7% di formaldeide. Dopo 30

minuti le piastre sono state lavate con PBS utilizzando un lavatore di piastre Tecan PW384. I pozzetti sono stati bloccati e le cellule permeabilizzate con l'aggiunta di 40 µl di PBS contenente 0,5% Tween20 e 1% Marvel™ (latte in polvere essiccato) e incubate per 60 minuti a temperatura ambiente. Le piastre sono state lavate con PBS contenente 0,5% (v/v) Tween20 e sono stati aggiunti 20 µl di anti-fosfo AKT Ser473 di coniglio (Cell Signalling Technologies, #3787) nello stesso PBS-Tween + 1% Marvel™ e incubate per una notte a 4°C.

Le piastre sono state lavate 3 volte con PBS + 0,05% Tween 20 utilizzando un Tecan PW384. 20 µl di anticorpo secondario anti-coniglio Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, #A11008) diluito in PBS + 0,05% Tween20 contenente 1% Marvel™ sono stati aggiunti a ciascun pozzetto e incubati per 1 ora a temperatura ambiente. Le piastre sono state lavate tre volte come prima, poi 20 µl di PBS sono stati aggiunti a ciascun pozzetto e le piastre sono state sigillate con un sigillante per piastre nero.

Le piastre sono state lette su un lettore di piastre Acumen il prima possibile, misurando la fluorescenza verde dopo eccitazione con laser a 488nm. Utilizzando questo sistema sono stati generati i valori di IC₅₀ e la qualità delle piastre è stata determinata mediante pozzetti di controllo. I composti di riferimento sono stati fatti correre ogni volta per monitorare le prestazioni del saggio.

Saggio e): Modello di xenotrapianto murino

Combinazione con Irinotecan

Topi nudi maschi sono stati trapiantati s.c. con cellule SW620 (ATCC - CCL-227) per determinare l'attività antitumorale *in vivo* degli inibitori di ATM. 1×10^6 cellule in 50% matrigel (BD Bioscience) sono state iniettate s.c. nel fianco sinistro degli animali. Gli animali sono stati randomizzati in gruppi di 10-15 quando i tumori hanno raggiunto un volume di $\sim 200-3 \text{ mm}^3$ e il trattamento è iniziato. Gli animali hanno ricevuto 3 cicli settimanali di trattamento con il composto. Gli animali sono stati trattati una volta alla settimana con Irinotecan i.p, e poi 24 ore dopo Irinotecan gli animali hanno ricevuto una dose singola giornaliera per 3 giorni consecutivi per via orale con un composto di Formula **(I)**. I tumori sono stati misurati due volte a settimana con un calibro e il volume dei tumori è stato calcolato utilizzando una formula ellittica ($\pi/6 \times \text{larghezza} \times \text{larghezza} \times \text{lunghezza}$). Irinotecan è stato formulato in una soluzione al 7,5% DMSO/92,5% acqua per preparazioni iniettabili. I composti di Formula **(I)** sono stati formulati in una soluzione al 10% DMSO/90% Captisol (30% p/v). Captisol è stato acquistato da Cydex Pharmaceuticals (brevettato) β -ciclodestrina adatta per l'utilizzo e le formulazioni *in vivo*.

Combinazione con Olaparib

Topi nudi femmina sono stati trapiantati s.c. con un frammento di tumore derivato dal paziente HBCx-10 per determinare l'attività antitumorale *in vivo* degli inibitori di ATM. Campioni di tumori umani di varie origini istologiche sono stati ottenuti da pazienti e stabiliti come xenotrapianti trapiantabili in topi immunodeficienti.

I tumori dello stesso passaggio sono stati trapiantati per via sottocutanea in 5-10 topi. Quando questi tumori hanno raggiunto 1000-2000 mm³, i topi donatori sono stati sacrificati mediante dislocazione cervicale, i tumori sono stati asportati asepticamente e sezionati e tagliati in frammenti che misurano circa 20 mm³ e trasferiti in terreno di coltura prima dell'innesto. I topi sono stati anestetizzati e la cute incisa a livello della regione interscapolare, e un frammento di tumore di 20 mm³ è stato posto nel tessuto sottocutaneo.

Gli animali sono stati randomizzati in gruppi di 10-12 quando i tumori hanno raggiunto un volume di 62,5-196 mm³ e il trattamento è iniziato. Gli animali hanno ricevuto 8 cicli settimanali di trattamento con il composto. Gli animali sono stati trattati 7 giorni alla settimana con Olaparib per via orale, e poi 1 ora prima di Olaparib gli animali hanno ricevuto una dose singola giornaliera per 3 giorni consecutivi per via orale con un composto di Formula **(I)**. I tumori sono stati misurati due volte alla settimana con un calibro e il volume dei tumori calcolato utilizzando la formula $[\text{lunghezza} \times \text{larghezza}^2]/2$ è stata utilizzata, dove la lunghezza e la larghezza sono il diametro più lungo e il più corto del tumore, rispettivamente. Olaparib è stato formulato in una soluzione al 10% (p/v) DMSO/10% (p/v) HP-b-CD (*Kleptose*), 80% acqua per preparazioni iniettabili. I composti di Formula **(I)** sono stati formulati in una soluzione al 10% DMSO/90% Captisol (30% p/v). Captisol è stato acquistato da Cydex Pharmaceuticals (brevettato) β -ciclodestrina adatta per l'utilizzo e le formulazioni *in vivo*.

I risultati degli Esempi di test 1 e 2 nel saggio e) sono mostrati nelle Figure 3, 4 e 5. "Q7D" Indica una dose singola settimanale. "Q1D" è una dose singola giornaliera.

La Tabella 2 mostra i risultati dei test degli Esempi nei saggi a) b) c) e d). Dove sono stati effettuati test multipli ripetuti su un dato Esempio, il risultato riportato è la media geometrica.

Tabella 2: Dati di potenza per gli Esempi 1 - 71 nei Saggi a) - d)

Esempio	Saggio a) IC₅₀ Cellula ATM (μM)	Saggio b) IC₅₀ Cellula ATR (μM)	Saggio c) IC₅₀ Cellula PI3Kα (μM)	Saggio d) IC₅₀ Cellula mTOR (μM)
1	0.000575	6.16	1.41	0.61
2	0.000249	>29	1.77	1.17
3	0.00203	>30	22.4	4.93
4	0.00146	>30	6.84	3.46
5	0.00024	>30	1,08	1.36
6	0.00105	>30	>30	>16.9
7	0.00096	10.8	0.541	0.266
8	0.000782	>30	18.1	14
9	0.0038	>30	>29.1	>21.3
10	0.001	>30	10	5.9
11	0.00114	>29.6	>20.2	9.29
12	0.00103	>25.2	0.769	0.54
13	0.00322	>30	1.52	0.248
14	0.00105	>30	0.616	1.04

15	0.000447	>30	2.39	2.58
16	0.000935	>22.8	0.311	0.714
17	0.000329	>30	0.968	1.47
18	0.000765	>30	2.73	3.78
19	0.00262	>30	>28	13.7
20	0.000365	>30	1.03	0.529
21	0.000301	>30	0.68	0.797
22	0.000552	>30	0.849	1.37
23	0.000563	>30	>30	18.2
24	0.00069	>18.8	7.29	>9.43
25	0.000315	>20,7	1,05	1.19
26	0.000152	>21,8	0.331	0.36
27	0.000418	>23.3	>29.8	>17.5
28	0.000176	>22.8	2.03	2.77
29	0.000238	19	1.65	0.605
30	0.00112	19	2.33	1.57
31	0.00109	>30	>10.9	19.5
32	0.00178	>30	2.94	6.1
33	0.0002	>24.7	12.4	2.87
34	0.00084	>16.9	0.402	0.505
35	0.000589	17.8	3	0.579
36	0.00301	>30	>25	10.6
37	0.0012	>29.4	20.7	12.4
38	0.000292	>24.4	0.729	2.24

39	0.00133	10.7	0.828	1.27
40	0.000567	1.33	0.184	0.191
41	0.000555	3.94	0.267	0.395
42	0.000249	4.37	0.321	0.214
43	0.000592	2.69	0.167	0.262
44	0.00107	>19.2	0.56	2.37
45	<0.000534	9.6	0.26	1.19
46	0.00315	>26	0.794	
47	0.000799	>30	>23.5	>30
48	0.00102	>30	>9.4	23
49	0.00134	>30	2.03	3.76
50	0.00144	>30	1.1	4.48
51	0.000722	>30	3,2	5.38
52	0.00476	>30	7.2	12.1
54	0.0011	>27.1	>16.7	>29.3
54	0.000715	>22.4	3.47	8.12
55	0.000493	>16.1	>9.13	3.38
56	0.00302	>30	>26.3	12.4
57	0.000434	>30	>14.3	5.77
58	0.00031	>28.1	>9.56	7.29
59	0.000233	>19.1	0.264	0.61
60	0.000765	>24	0.499	1.36
61	0.000554	>30	>16.2	
62	0.000507			>30

63	0.00031	>30	3.28	10.8
64	0.000741	>24.1	>30	12
65	0.00022	>26.6	1.84	6.34
66	0.000334	7.85	1.49	3.32
67	<0.0000525	15.2	>2.85	0.996
68	0.000208	>29	0.644	3.18
69	0.000324	>30	>2.77	
70	0.00243	>24.9	>30	>30
71	0.00145	>30	>11.4	15.2

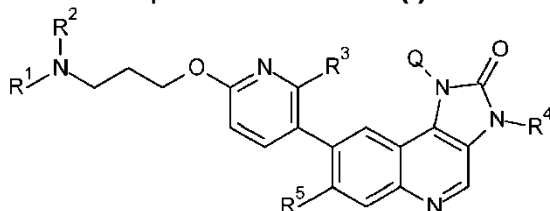
La Tabella 3 mostra i dati comparativi per alcuni Composti di CN102399218A e CN102372711A nei test a) b) c) e d). Dove sono stati effettuati test multipli ripetuti su un dato Composto, il risultato riportato è la media geometrica. Tabella 3: Dati di potenza per alcuni Composti di CN102399218A e CN102372711A nei Saggi a) - d)

Composto di riferimento	Saggio a) IC₅₀ Cellula ATM (µM)	Saggio b) IC₅₀ Cellula ATR (µM)	Saggio c) IC₅₀ Cellula PI3Ka (µM)	Saggio d) IC₅₀ Cellula mTOR (µM)
CN102372711A Composto 1	0.125	0.281	0.188	0.237
CN102372711A Composto 4	0.0112	0.0686	0.102	0.0729
CN102372711A Composto 5	0.0265	0.0644	0.153	0.113

CN102399218A Composto 60	1.76	0.418	4.67	2.31
CN102399218A Composto 61	3.46	1.48	1.73	0.177
CN102399218A Composto 62	0.135	0.0553	0.149	0.0155
CN102399218A Composto 64	0.216	0.162	0.247	0.287
CN102399218A Composto 94	0.494	0.0129	0.0804	0.0414
CN102399218A Composto 114	0.0741	0.0686	0.0131	0.0469

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula (I):



(I)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove:

Q è un anello ciclobutile o ciclopentile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo idrossi o metossi, o **Q** è un anello ossetanile, tetraidrofuranile o ossanile, ciascuno dei quali è eventualmente sostituito da un gruppo metile;

R¹ è metile;

R² è idrogeno o metile; o **R¹** e **R²** insieme formano un anello azetidinile, pirrolidinile o piperidinile;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R⁵ è idrogeno o fluoro.

2. Composto di Formula (I) come rivendicato nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove **Q** è ciclobutile, 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, tetraidrofuran-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile.

3. Composto di Formula **(I)** come rivendicato nella rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove **Q** è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile o ossan-4-ile.

4. Composto di Formula **(I)** come rivendicato nella rivendicazione 1 o nella rivendicazione 2, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove **R¹** è metile e **R²** è idrogeno o metile.

5. Composto di Formula **(I)** come rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove **R³** e **R⁵** sono entrambi idrogeno.

6. Composto di Formula **(I)** come rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove **R⁴** è metile.

7. Composto di Formula **(II)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come rivendicato nella rivendicazione 1 dove:

Q è 1-metossi-ciclobut-3-ile, 1-idrossi-ciclobut-3-ile, 3-metossiciclopent-1-ile, ossetan-3-ile, ossan-3-ile, ossan-4-ile o 4-metilossan-4-ile;

R¹ è metile;

R² è idrogeno o metile; o **R¹** e **R²** insieme formano un anello azetidinic, pirrolidinile o piperidinile;

R³ è idrogeno o fluoro;

R⁴ è idrogeno o metile; e

R^5 è idrogeno o fluoro.

8. Composto di Formula **(I)**, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metilossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idrossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(3-*cis*-Idrossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidina-1-il)propossi]piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*S*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-(Ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropossi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metossiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-ossan-3-il]imidazo[5,4-c]chinolin-2-one; e

1-(*cis*-3-Metossiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilamminopropossi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(metilammina)propossi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropirano-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammina)propossi]-3-piridil]-3-metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(ossetan-3-il)imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-tetraidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]chinolin-2-one

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-1-(ossetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]chinolin-2-one;

3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propossi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetraidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propossi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*S*,3*S*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

1-[(1*R*,3*R*)-3-Metossiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropossi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one;

8-[6-[3-(Dimetilammina)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one; e

8-[6-[3-(Dimetilammino)propossi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metossiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-one.

9. Composto di Formula (I), come rivendicato nella rivendicazione 1, che è 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

10. Composto di Formula (I), come rivendicato nella rivendicazione 1, che è 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one.

11. Composto di Formula (I), come rivendicato nella rivendicazione 1, che è un sale farmaceuticamente accettabile di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one.

12. Composto di Formula (I), come rivendicato nella rivendicazione 1, che è una forma cristallina (Forma A) di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-*c*]chinolin-2-one, che ha un pattern di diffrazione di raggi X su polveri (ottenuto utilizzando radiazione del rame) con almeno due picchi specifici a 2-theta = 3,9 e 11,6° (più o meno 0,2° 2-theta).

13. Composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, e almeno un diluente o veicolante farmaceuticamente accettabile.

14. Composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, per l'utilizzo in terapia.

15. Composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo come rivendicato nella rivendicazione 14, in cui detta terapia è il trattamento del cancro.

16. Composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, come rivendicato nella rivendicazione 15, dove il composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con radioterapia.

17. Composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, come rivendicato nella rivendicazione 15, dove il composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, viene somministrato in combinazione con almeno una sostanza anti-tumorale aggiuntiva selezionata dal gruppo costituito da cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarubicina, doxorubicina, pirarubicina, irinotecan, topotecan, amrubicina, epirubicina, etoposide, mitomicina, bendamustina, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, carmustina, melfalan, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 e AZD6738.

18. Composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'utilizzo nel trattamento del cancro, come rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni da 15 a 17, in cui

detto cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro gastrico, cancro ovarico, linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfatica cronica, leucemia mieloide acuta, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, cancro mammario, cancro mammario triplo negativo, carcinoma epatocellulare, cancro polmonare a piccole cellule e cancro polmonare non a piccole cellule.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/5

Figura 1

“Figure” = Figura

“X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form A of 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one” = Pattern di Diffrazione di raggi X su polveri della Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

“Lin (Counts)” = Lin (Conteggi)

“2-Theta - Scale” = Scala 2 Theta

TAVOLA 2/5

Figura 2

“Figure” = Figura

“DSC Thermogram of Form A of 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one” = Termogramma DSC della Forma A di 8-[6-(3-dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one

“Heat Flow” = Flusso di calore

“Temperature” = Temperatura

TAVOLA 3/5

Figura 3

“Figure” = Figura

“Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by 8-[6-(3-Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(cis-3-methoxycyclobutyl)-3-methyl-

imidazo[4,5-c]quinolin-2-one (Example 2) in Combination with Irinotecan” =
Inibizione della crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte
di 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metossiciclobutil)-3-
metilimidazo[4,5-c]chinolin-2-one (Esempio 2) in combinazione con Irinotecan

“Mean tumor volume” = Volume medio del tumore

“Days post tumour inoculation” = Giorni dopo l’inoculazione del tumore

“Water” = Acqua

“Captisol” = Captisol

“on” = su

“Irinotecan” = Irinotecan

“Example” = Esempio

TAVOLA 4/5

Figura 4

“Figure” = Figura

“Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by
Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-
c]quinolin-2-one (Example 1) in Combination with Irinotecan” = Inibizione della
crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte di
Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-
c]chinolin-2-one (Esempio 1) in combinazione con Irinotecan

“Mean tumor volume” = Volume medio del tumore

“Days post tumour inoculation” = Giorni dopo l’inoculazione del tumore

“Water” = Acqua

“Captisol” = Captisol

“24h gap” = intervallo di 24 ore

“doses per week” = dosi per settimana

“Irinotecan” = Irinotecan

“Example” = Esempio

TAVOLA 5/5

Figura 5

“Figure” = Figura

“Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by 8-[6-(3-Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one (Example 1) in Combination with Olaparib” = Inibizione della crescita tumorale nel modello di xenotrapianto murino da parte di 8-[6-(3-Dimetilamminopropossi)piridin-3-il]-3-metil-1-(ossan-4-il)imidazo[5,4-c]chinolin-2-one (Esempio 1) in combinazione con Olaparib

“Mean tumor volume” = Volume medio del tumore

“Days post tumour selection” = Giorni dopo la selezione del tumore

“Kleptose” = Kleptose

“Captisol” = Captisol

“on” = su

“Example” = Esempio

“Olaparib” = Olaparib

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

Figure 1: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form A of 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one

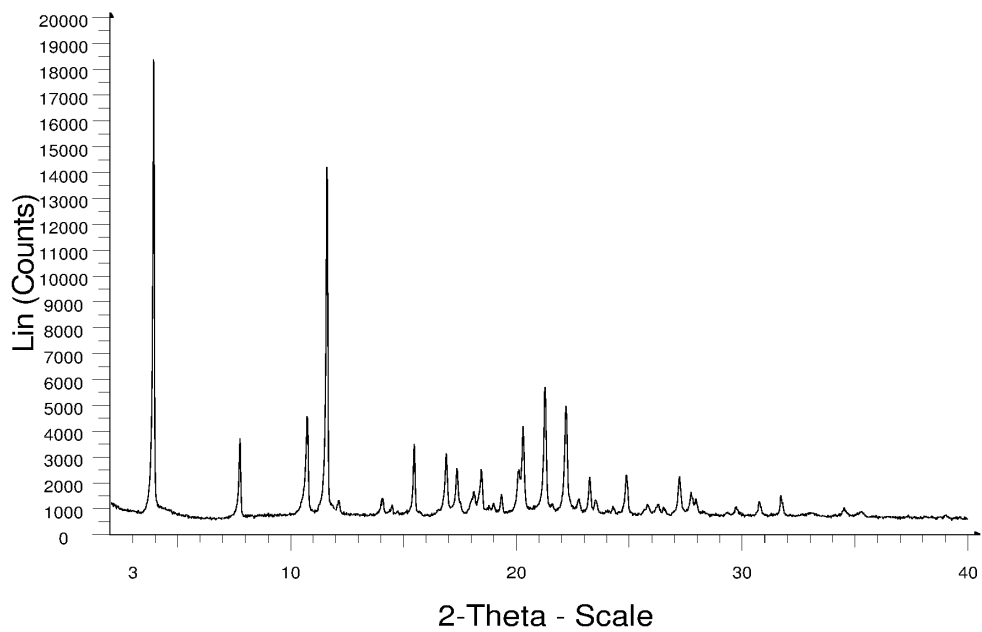


Figure 2: DSC Thermogram of Form A of 8-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one

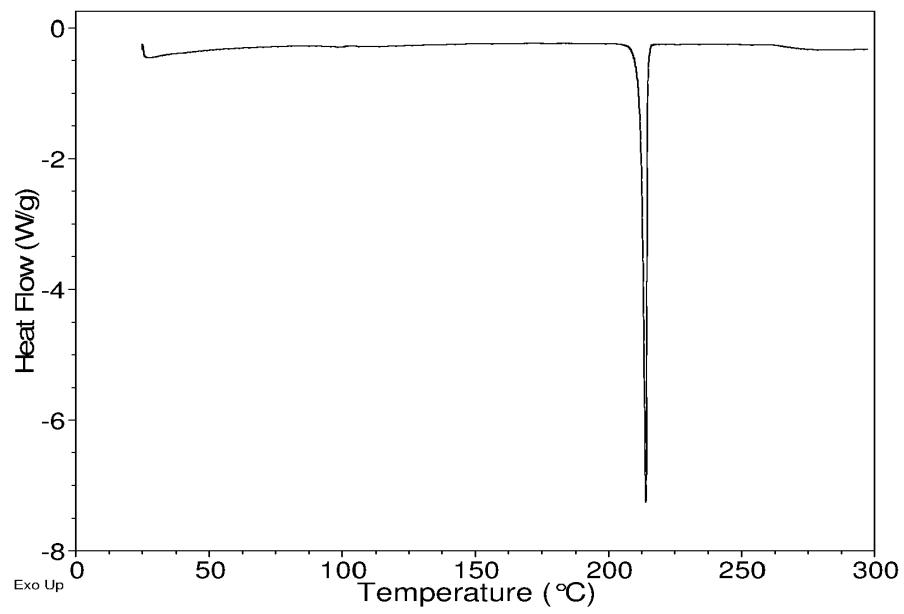


Figure 3: Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by 8-[6-(3-Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-methoxycyclobutyl)-3-methylimidazo[4,5-c]quinolin-2-one (Example 2) in Combination with Irinotecan

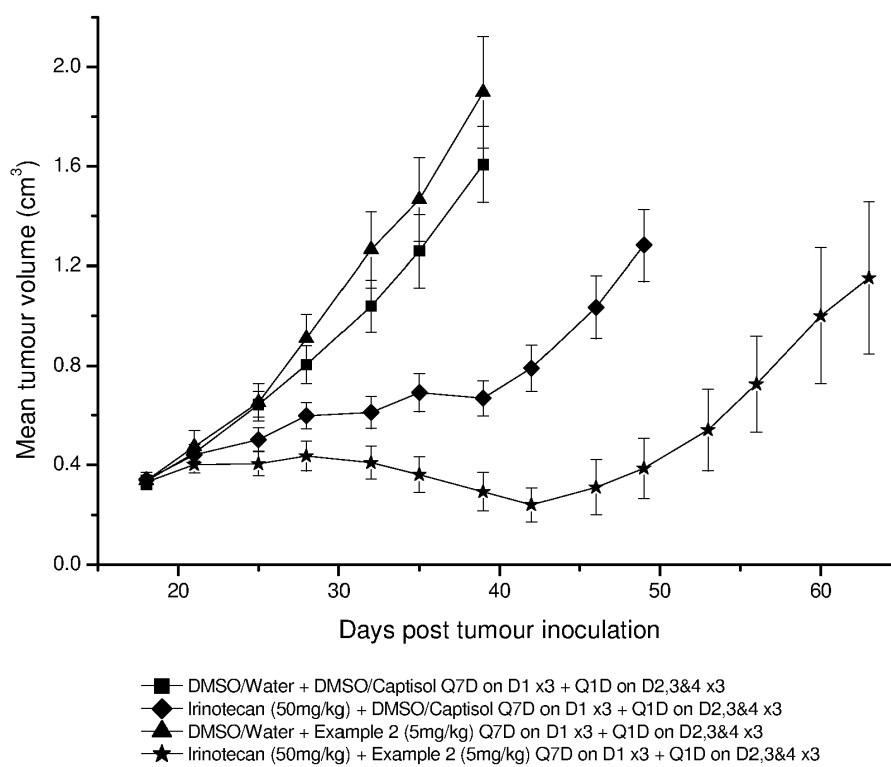


Figure 4: Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one (Example 1) in Combination with Irinotecan

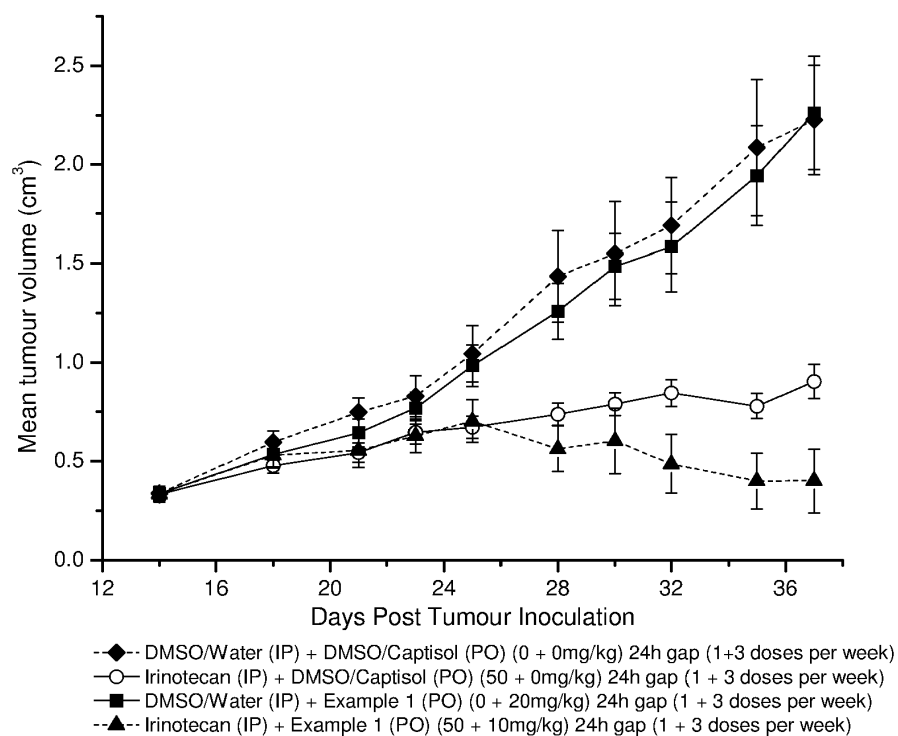


Figure 5: Tumour Growth Inhibition in the Mouse Xenograft Model by 8-[6-(3-Dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]-3-methyl-1-(oxan-4-yl)imidazo[5,4-c]quinolin-2-one (Example 1) in Combination with Olaparib

