TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3178818

DAL TITOLO:

"Inibitori di chinasi pirazolilchinossalinici"

Depositata il:

** * **

DESCRIZIONE

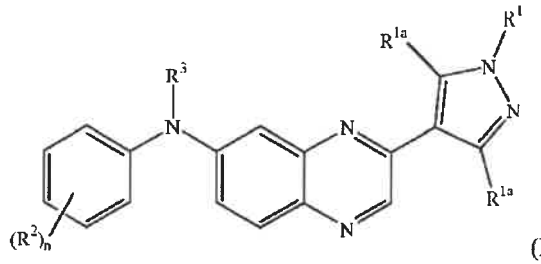
CAMPO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda composti di formula (VI). I composti sono utili per la preparazione di nuovi composti derivati dalla chinossalina, che sono utili nel trattamento di malattie, per esempio il cancro.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

L'invenzione è definita dalle rivendicazioni allegate. La descrizione che segue è soggetta a questa limitazione. Tutti gli aspetti e le forme di realizzazione che non sono coperti dalle rivendicazioni sono meramente aspetti della presente divulgazione e non fanno parte dell'invenzione.

Secondo un primo aspetto della descrizione vengono qui forniti composti di formula (I):



(I)

compresa qualsiasi loro forma tautomerica o stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alchile sostituito con$-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-}$

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$_6$alchile)$_2$;

ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{2-4}alchinile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, idrossialoC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con -NR^7R^8, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con -NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con -C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 e -C(=O)-NR^7R^8; oppure quando due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti essi possono essere presi insieme per formare un radicale di formula:

-O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O-;

-X-CH=CH-; o

-X-CH=N-; in cui R^{17} rappresenta idrogeno o fluoro, p rappresenta 1 o 2 ed X rappresenta O o S;

R^3 rappresenta idrossile, C_{1-6}alcossi, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossi sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, aloC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, idrossiC_{2-6}alchenile, idrossiC_{2-6}alchinile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-O-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{2-6}alchenile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchinile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^9, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchenile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchinile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alchil-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}alchile)_2$;

R^4 ed R^5 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini, facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile;

R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra =O, C_{1-4}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-4}alchile, ciano, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile sostituito con C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchil-C(=O)-, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, alogeno, aloC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alchile, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alcossi, $-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, fenile facoltativamente sostituito con R^{16}, fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, un eterociclile monociclico aromatico a 5 o a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S in cui il suddetto eterociclile è

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

facoltativamente sostituito con R^{16}; oppure quando due dei sostituenti di R^9 sono attaccati allo stesso atomo, essi possono essere presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S;

R^{10} ed R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, carbossile, C_{1-6}alchile, cianoC$_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, aloC$_{1-6}$alchile, idrossiC$_{1-6}$alchile, idrossialoC$_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC$_{1-6}$alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossiC$_{1-6}$alchile, -C(=O)-aloC$_{1-6}$alchile, -C(=O)-idrossialoC$_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$Si(CH_3)_3$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, -$S(=O)_2$-aloC$_{1-6}$alchile, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-aloC$_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-aloC$_{1-6}$alchile o C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

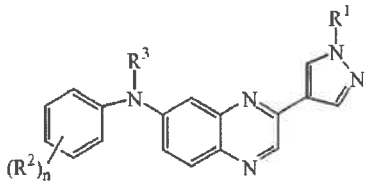
R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico saturo da 4 a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico sono facoltativamente sostituiti con 1, 2 o 3 sostituenti ciascuno scelto indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, o -$NR^{14}R^{15}$;

R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC$_{1-4}$alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino;

R^{16} rappresenta idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossi, -$NR^{14}R^{15}$ o -C(=O)$NR^{14}R^{15}$;

i loro N-ossidi, i loro sali farmaceuticamente accettabili o i loro solvati.

In una forma di realizzazione, vengono qui forniti composti di formula (I^0):



(I)

compresa qualsiasi loro forma stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC$_{1-6}$alchile, aloC$_{1-6}$alchile, idrossialoC$_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossiC$_{1-6}$alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

NR^4R^5, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}$alchile$)_2$; ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{2-4}alchinile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, idrossialoC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^7R^8$, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4}alcossi sostituito con $-NR^7R^8$, C_{1-4}alcossi sostituito con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;

R^3 rappresenta idrossile, C_{1-6}alcossi, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossi sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, aloC_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossiC_{2-6}alchenile, idrossiC_{2-6}alchinile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-O-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-O-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{2-6}alchenile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchinile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alchile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchenile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchinile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e $-NR^{10}R^{11}$, $-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}$alchile$)_2$;

R^4 ed R^5 rappresentano indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini, facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente indipendentemente essendo scelto tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^7 ed R^8 rappresentano indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile;

R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra =O, C_{1-4}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-4}alchile, ciano, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile sostituito con C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchil-C(=O)-, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, alogeno, aloC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alchile, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alcossi, -S(=O)$_2$-C_{1-4}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-4}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, fenile facoltativamente sostituito con R^{16}, fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, un eterociclile monociclico aromatico a 5 o a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S in cui il suddetto eterociclile è facoltativamente sostituito con R^{16}; oppure quando due dei sostituenti di R^9 sono attaccati allo stesso atomo, essi possono essere presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S;

R^{10} ed R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, aloC_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossiC_{1-6}alchile, -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossialoC_{1-}

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$_{6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico saturo da 4 a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico sono facoltativamente sostituiti con 1, 2 o 3 sostituenti ciascuno scelto indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossi, o $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC_{1-4}alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino;

R^{16} rappresenta idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossi, $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

i loro N-ossidi, i loro sali farmaceuticamente accettabili o i loro solvati.

WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO2004/030635, WO2008/141065, WO2011/026579, WO2011/028947 e WO00/42026 i quali descrivono ciascuno una serie di derivati eterociclilici.

WO2008/078091 descrive composti derivati da eterocicli biciclici per il trattamento di malattie, per esempio il cancro.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda composti della formula (VI) come definiti nelle rivendicazioni allegate. A meno che il contesto indichi diversamente, riferimenti alla formula (I) in tutte le sezioni di questo documento (compresi gli usi, i metodi ed altri aspetti dell'invenzione) includono riferimenti a tutte le altre sottoformule (per esempio I', I", I"', I^0, $I^{0'}$, $I^{0''}$, $I^{0'''}$), tutti gli altri sottogruppi, tutte le altre preferenze, tutte le altre forme di realizzazione e tutti gli altri esempi come definito qui.

Il prefisso "C_{x-y}" (dove x ed y sono numeri interi) come utilizzato qui si riferisce al numero di atomi di carbonio in un dato gruppo. Così, un gruppo C_{1-6}alchile contiene da 1 a 6 atomi di carbonio, un gruppo C_{3-6}cicloalchile contiene da 3 a 6 atomi di carbonio, un gruppo C_{1-4}alcossi contiene da 1 a 4 atomi di carbonio, e così via.

Il termine 'alo' o 'alogeno' come utilizzato qui si riferisce ad un atomo di fluoro, di cloro, di bromo o di iodio.

Il termine 'C_{1-4}alchile', o 'C_{1-6}alchile' come utilizzato qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferisce ad un gruppo idrocarburico saturo lineare o ramificato contenente da 1 a 4 o da 1 a 6 atomi di carbonio. Esempi di tali gruppi includono metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

isobutile, sec-butile, tert-butile, n-pentile, isopentile, neopentile o esile e simili.

Il termine 'C_{2-4}alchenile' o 'C_{2-6}alchenile' come utilizzato qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferisce ad un gruppo idrocarburico lineare o ramificato contenente da 2 a 4 o da 2 a 6 atomi di carbonio e contenente un doppio legame carbonio-carbonio.

I termini 'C_{2-4}alchinile' o 'C_{2-6}alchinile' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo idrocarburico lineare o ramificato avente da 2 a 4 o da 2 a 6 atomi di carbonio e contenente un triplo legame carbonio-carbonio.

I termini 'C_{1-4}alcossi' o 'C_{1-6}alcossi' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo -O-C_{1-4}alchile o ad un gruppo -O-C_{1-6}alchile in cui C_{1-4}alchile e C_{1-6}alchile sono come definiti qui. Esempi di tali gruppi includono metossi, etossi, propossi, butossi, e simili.

I termini 'C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile' o 'C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo C_{1-4}alchil-O-C_{1-4}alchile o ad un gruppo C_{1-6}alchil-O-C_{1-6}alchile in cui C_{1-4}alchile e C_{1-6}alchile sono come definiti qui. Esempi di tali gruppi includono metossietile, etossietile, propossimetile, butossipropile, e simili.

Il termine 'C_{3-8}cicloalchile' come utilizzato qui si riferisce ad un anello idrocarburico monociclico saturo da 3 a 8 atomi di carbonio. Esempi di tali gruppi includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o cicloottile e simili.

Il termine 'C_{3-8}cicloalchenile' come utilizzato qui si riferisce ad un anello idrocarburico monociclico da 3 a 8 atomi di carbonio avente un doppio legame carbonio-carbonio.

I termini 'idrossiC_{1-4}alchile' o 'idrossiC_{1-6}alchile' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un C_{1-4}alchile o ad un gruppo C_{1-6}alchile come definito qui in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile. I termini 'idrossiC_{1-4}alchile' o 'idrossiC_{1-6}alchile' includono quindi monoidrossiC_{1-4}alchile, monoidrossiC_{1-6}alchile ed anche poliidrossiC_{1-4}alchile e poliidrossiC_{1-6}alchile. Possono esservi uno, due, tre o più atomi di idrogeno sostituiti con un gruppo idrossile, così l'idrossiC_{1-4}alchile o l'idrossiC_{1-6}alchile possono avere uno, due, tre o più gruppi idrossile. Esempi di tali gruppi includono idrossimetile, idrossietile, idrossipropile e simili.

I termini 'aloC_{1-4}alchile' o 'aloC_{1-6}alchile' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo C_{1-4}alchile o C_{1-6}alchile come definito qui in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. Il termine 'aloC_{1-4}alchile' o 'aloC_{1-6}alchile' includono quindi monoaloC_{1-4}alchile, monoaloC_{1-6}alchile ed anche polialoC_{1-4}alchile e polialoC_{1-6}alchile. Possono esservi uno, due, tre o più atomi di idrogeno sostituiti con un alogeno, così l'aloC_{1-4}alchile o l'aloC_{1-6}alchile possono avere uno, due, tre o più alogeni. Esempi di tali gruppi includono fluoroetile, fluorometile, trifluorometile o trifluoroetile e simili.

I termini 'idrossialoC_{1-4}alchile' o 'idrossialoC_{1-6}alchile' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo C_{1-}

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$_{4}$alchile o C_{1-6}alchile come definito qui in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile ed uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. I termini 'idrossialoC_{1-4}alchile' o 'idrossialoC_{1-6}alchile' si riferiscono quindi ad un gruppo C_{1-4}alchile o C_{1-6}alchile in cui uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile e uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un alogeno.

I termini 'idrossiC_{1-4}alcossi' o 'idrossiC_{1-6}alcossi' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo -O-C_{1-4}alchile o ad un gruppo -O-C_{1-6}alchile in cui il gruppo C_{1-4}alchile e C_{1-6}alchile è come definito sopra ed uno o più di un atomo di idrogeno del gruppo C_{1-4}alchile o C_{1-6}alchile sono sostituiti con un gruppo idrossile. I termini 'idrossiC_{1-4}alcossi' o 'idrossiC_{1-6}alcossi' includono quindi monoidrossiC_{1-4}alcossi, monoidrossiC_{1-6}alcossi ed anche poliidrossiC_{1-4}alcossi e poliidrossiC_{1-6}alcossi. Possono esservi uno, due, tre o più atomi di idrogeno sostituiti con un gruppo idrossile così l'idrossiC_{1-4}alcossi o idrossiC_{1-6}alcossi possono avere uno, due, tre o più gruppi idrossile. Esempi di tali gruppi includono idrossimetossi, idrossietossi, idrossipropossi e simili.

I termini 'aloC_{1-4}alcossi' o 'aloC_{1-6}alcossi' come utilizzati qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferiscono ad un gruppo -O-C_{1-4}alchile o ad un gruppo -O-C_{1-6}alchile come definito qui in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. I termini 'aloC_{1-4}alcossi' o 'aloC_{1-6}alcossi' includono quindi monoaloC_{1-4}alcossi, monoaloC_{1-6}alcossi ed anche polialoC_{1-4}alcossi e polialoC_{1-6}alcossi. Possono esservi uno, due, tre o più atomi di idrogeno sostituiti con un alogeno, così l'aloC_{1-4}alcossi o l'aloC_{1-6}alcossi possono avere uno, due, tre o più alogeni. Esempi di tali gruppi includono fluoroetilossi, difluorometossi o trifluorometossi e simili.

Il termine 'idrossialoC_{1-4}alcossi' come utilizzato qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferisce ad un gruppo -O-C_{1-4}alchile in cui il gruppo C_{1-4}alchile è come definito qui ed in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile ed uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. Il termine 'idrossialoC_{1-4}alcossi' quindi si riferisce ad un gruppo -O-C_{1-4}alchile in cui uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile e uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un alogeno.

Il termine 'aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile' come utilizzato qui come gruppo o come parte di un gruppo si riferisce ad un gruppo C_{1-4}alchil-O-C_{1-4}alchile in cui C_{1-4}alchile è come definito qui ed in cui in uno o in entrambi i gruppi C_{1-4}alchile uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. Il termine 'aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile' si riferisce quindi ad un gruppo C_{1-4}alchil-O-C_{1-4}alchile in cui in uno o in entrambi i gruppi C_{1-4}alchile uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un alogeno ed in cui C_{1-4}alchile è come definito qui. Preferibilmente, in uno dei gruppi C_{1-4}alchile uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. Preferibilmente, aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile significa C_{1-4}alchile sostituito con aloC_{1-4}alcossi.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Il termine 'idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile' come utilizzato qui si riferisce ad un gruppo C_{1-4}alchil-O-C_{1-4}alchile in cui C_{1-4}alchile è come definito qui ed in cui in uno o in entrambi i gruppi C_{1-4}alchile uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile ed uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un alogeno. Il termine 'idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile' si riferisce quindi ad un gruppo C_{1-4}alchil-O-C_{1-4}alchile in cui in uno o in entrambi i gruppi C_{1-4}alchile uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile e uno, due, tre o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un alogeno ed in cui C_{1-4}alchile è definito come qui.

Il termine 'idrossiC_{2-6}alchenile' come utilizzato qui si riferisce ad un gruppo C_{2-6}alchenile in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile ed in cui C_{2-6}alchenile è come definito qui.

Il termine 'idrossiC_{2-6}alchinile' come utilizzato qui si riferisce ad un gruppo C_{2-6}alchinile in cui uno o più di un atomo di idrogeno sono sostituiti con un gruppo idrossile ed in cui C_{2-6}alchinile è come definito qui.

Il termine fenilC_{1-6}alchile come utilizzato qui si riferisce ad un gruppo C_{1-6}alchile come definito qui che è sostituito con un gruppo fenile.

Il termine cianoC_{1-4}alchile o cianoC_{1-6}alchile come utilizzato qui si riferisce ad un gruppo C_{1-4}alchile o C_{1-6}alchile come definito qui che è sostituito con un gruppo ciano.

Il termine "eterociclile" come utilizzato qui includerà, a meno che il contesto indichi diversamente, sistemi ad anello sia aromatici sia non aromatici. Così, per esempio, il termine "gruppo eterociclile" comprende nel proprio ambito sistemi ad anello eterociclici aromatici, non aromatici, insaturi, parzialmente saturi e completamente saturi. In generale, a meno che il contesto indichi diversamente, tali gruppi possono essere monociclici o biciclici e possono contenere, per esempio, da 3 a 12 termini anulari, più solitamente da 5 a 10 termini anulari. Il riferimento a da 4 a 7 termini anulari include 4, 5, 6 o 7 atomi nell'anello ed il riferimento a da 4 a 6 termini anulari includono 4, 5 o 6 atomi nell'anello. Esempi di gruppi monociclici sono gruppi contenenti 3, 4, 5, 6, 7 e 8 termini anulari, più solitamente da 3 a 7, e preferibilmente 5, 6 o 7 termini anulari, più preferibilmente 5 o 6 termini anulari. Esempi di gruppi biciclici sono quelli contenenti 8, 9, 10, 11 e 12 termini anulari, e più solitamente 9 o 10 termini anulari. Dove viene qui fatto riferimento a gruppi eterociclile, l'anello eterociclico può, a meno che il contesto indichi diversamente, essere facoltativamente sostituito (cioè sostituito o non sostituito) con uno o più sostituenti come discusso qui.

I gruppi eterociclile possono essere gruppi eteroarilici aventi da 5 a 12 termini anulari, più solitamente da 5 a 10 termini anulari. Il termine "eteroarile" viene utilizzato qui per indicare un gruppo eterociclile avente carattere aromatico. Il termine "eteroarile" comprende sistemi ad anello policiclici (per esempio biciclici) in cui uno o più anelli sono non aromatici, a condizione che almeno un anello sia aromatico. In tali sistemi policiclici, il gruppo può essere attaccato mediante l'anello aromatico, o mediante un anello non aromatico.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Esempi di gruppi eteroarilici sono gruppi monociclici e biciclici contenenti da cinque a dodici termini anulari, e più solitamente da cinque a dieci termini anulari. Il gruppo eteroarile può essere, per esempio, un anello monociclico a cinque termini o a sei termini o una struttura biciclica formata da anelli fusi a cinque e a sei termini o da due anelli fusi a sei termini, o da due anelli fusi a cinque termini. Ciascun anello può contenere fino a circa cinque eteroatomi scelti tipicamente tra azoto, zolfo ed ossigeno. Tipicamente l'anello eteroarilico conterrà fino a 4 eteroatomi, più tipicamente fino a 3 eteroatomi, più solitamente fino a 2, per esempio un singolo eteroatomo. In una forma di realizzazione, l'anello eteroarilico contiene almeno un atomo di azoto anulare. Gli atomi di azoto negli anelli eteroarilici possono essere basici, come nel caso di un imidazolo o di una piridina, o essenzialmente non basici come nel caso di un indolo o di un azoto pirrolico. In generale il numero di atomi di azoto basico presenti nel gruppo eteroarile, compreso qualsiasi sostituente di gruppo ammino dell'anello, sarà inferiore a cinque.

Esempi di gruppi eteroarilici a cinque termini includono, ma senza limitazione, gruppi pirrolo, furano, tiofene, imidazolo, furazano, ossazolo, ossadiazolo, ossatriazolo, isossazolo, tiazolo, tiadiazolo, isotiazolo, pirazolo, triazolo e tetrazolo.

Esempi di gruppi eteroarilici a sei termini includono, ma senza limitazione, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina.

Un gruppo eteroarilico biciclico può essere, per esempio, un gruppo scelto tra:

a) un anello benzenico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 1, 2 o 3 eteroatomi anulari;

b) un anello piridinico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1, 2 o 3 eteroatomi anulari;

c) un anello pirimidinico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

d) un anello pirrolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1, 2 o 3 eteroatomi anulari;

e) un anello pirazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

f) un anello imidazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

g) un anello ossazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

h) un anello isossazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

i) un anello tiazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

j) un anello isotiazolico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1 o 2 eteroatomi anulari;

k) un anello tiofenico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1, 2 o 3 eteroatomi anulari;

l) un anello furanico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 0, 1, 2 o 3 eteroatomi anulari;

m) un anello cicloesile fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 1, 2 o 3 eteroatomi anulari; e

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

n) un anello ciclopentilico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 1, 2 o 3 eteroatomi anulari.

Esempi particolari di gruppi eteroarilici biciclici contenenti un anello a cinque termini fuso ad un altro anello a cinque termini includono, ma senza limitazione, imidazotiazolo (per esempio imidazo[2,1-b]tiazolo) e imidazoimidazolo (per esempio imidazo[1,2-a]imidazolo).

Esempi particolari di gruppi eteroarilici biciclici contenenti un anello a sei termini fuso ad un anello a cinque termini includono, ma senza limitazione, gruppi di benzofurano, benzotiofene, benzimidazolo, benzossazolo, isobenzossazolo, benzisossazolo, benzotiazolo, benzisotiazolo, isobenzofurano, indolo, isoindolo, indolizina, indolina, isoindolina, purina (per esempio, adenina, guanina), indazolo, pirazolopirimidina (per esempio pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolpirimidina (per esempio [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodiossolo, imidazopiridina e pirazolopiridina (per esempio pirazolo[1,5-a]piridina).

Esempi particolari di gruppi eteroarilici biciclici contenenti due anelli fusi a sei termini includono, ma senza limitazione, gruppi di chinolina, isochinolina, cromano, tiocromano, cromene, isocromene, cromano, isocromano, benzodiossano, chinolizina, benzossazina, benzodiazina, piridopiridina, chinossalina, chinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina e pteridina.

Esempi di gruppi eteroarilici policiclici contenenti un anello aromatico ed un anello non aromatico includono gruppi di tetraidroisochinolina, tetraidrochinolina, diidrobenzotiene, diidrobenzofurano, 2,3-diidrobenzo[1,4]diossina, benzo[1,3]diossolo, 4,5,6,7-tetraidrobenzofurano, tetraidrotriazolopirazina (per esempio 5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), indolina ed indano.

Un anello eteroarilico contenente azoto deve contenere almeno un atomo di azoto anulare. Ciascun anello può, inoltre, contenere fino a circa quattro altri eteroatomi tipicamente scelti tra azoto, zolfo ed ossigeno. Tipicamente l'anello eteroarilico conterrà fino a 3 eteroatomi, per esempio 1, 2 o 3, più solitamente fino a 2 atomi di azoto, per esempio un singolo atomo di azoto. Gli atomi di azoto negli anelli eteroarilici possono essere basici, come nel caso di un imidazolo o di una piridina, o essenzialmente non basici come nel caso di un azoto indolico o pirrolico. In generale il numero di atomi di azoto basici presenti nel gruppo eteroarile, compreso qualsiasi sostituente di gruppo ammino dell'anello, sarà inferiore a cinque.

Esempi di gruppi eteroarile contenenti azoto includono, ma senza limitazione, piridile, pirrolile, imidazolile, ossazolile, ossadiazolile, tiadiazolile, ossatriazolile, isossazolile, tiazolile, isotiazolile, furazanile, pirazolile, pirazinile, pirimidinile, piridazinile, triazinile, triazolile (per esempio, 1,2,3-triazolile, 1,2,4-triazolile), tetrazolile, chinolinile, isochinolinile, benzimidazolile, benzossazolile, benzisossazolo, benzotiazolile e benzisotiazolo, indolile, 3H-indolile, isoindolile, indolizinile, isoindolinile, purinile (per esempio, adenina [6-amminopurina], guanina [2-ammino-6-idrossipurina]), indazolile, chinolizinile, benzossazinile, benzodiazinile, piridopiridinile, chinossalinile, chinazolinile, cinnolinile, ftalazinile, naftiridinile e pteridinile.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

Esempi di gruppi eteroarilici policiclici contenenti azoto contenenti un anello aromatico ed un anello non aromatico includono tetraidroisochinolinile, tetraidrochinolinile, ed indolinile.

Il termine "gruppo non aromatico" comprende, a meno che il contesto indichi diversamente, sistemi ad anello insaturo senza carattere aromatico, sistemi ad anello eterociclici parzialmente saturi e completamente saturi. I termini "insaturo" e "parzialmente saturo" si riferiscono ad anelli in cui la/e struttura/e ad anello contiene/contengono atomi che condividono più di un legame di valenza cioè l'anello contiene almeno un legame multiplo per esempio un legame C=C, C≡C o N=C. Il termine "completamente saturo" si riferisce ad anelli dove non vi sono legami multipli tra gli atomi anulari. Gruppi eterociclile saturi includono piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Gruppi eterociclile parzialmente saturi includono le pirazoline, per esempio 2-pirazolina e 3-pirazolina.

Esempi di gruppi eterociclile non aromatici sono gruppi aventi da 3 a 12 termini anulari, più solitamente da 5 a 10 termini anulari. Tali gruppi possono essere monociclici o biciclici, per esempio, ed hanno tipicamente da 1 a 5 termini anulari eteroatomici (più solitamente 1, 2, 3 o 4 termini anulari eteroatomici), solitamente scelti tra azoto, ossigeno e zolfo. I gruppi eterociclile possono contenere, per esempio, gruppi funzionali eterei ciclici (per esempio come in tetraidrofurano e diossano), gruppi funzionali tioeterei ciclici (per esempio come in tetraidrotiofene e ditiano), gruppi funzionali amminici ciclici (per esempio come in pirrolidina), gruppi funzionali ammidici ciclici (per esempio come in pirrolidone), tioammidi cicliche, tioesteri ciclici, uree cicliche (per esempio come in imidazolidin-2-one), gruppi funzionali esterei ciclici (per esempio come in butirrolattone), solfoni ciclici (per esempio come in solfolano e solfolene), solfossidi ciclici, solfonammidi cicliche e loro combinazioni (per esempio tiomorfolina).

Esempi particolari includono morfolina, piperidina (per esempio 1-piperidinile, 2-piperidinile, 3-piperidinile e 4-piperidinile), piperidone, pirrolidina (per esempio 1-pirrolidinile, 2-pirrolidinile e 3-pirrolidinile), pirrolidone, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), diidrotiofene, diidropirano, diidrofurano, diidrotiazolo, tetraidrofurano, tetraidrotiofene, diossano, tetraidropirano (per esempio 4-tetraidro piranile), imidazolina, imidazolidinone, ossazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazone, piperazina, e N-alchilpiperazine quali N-metilpiperazina. In generale, gruppi eterociclile non aromatici preferiti includono gruppi saturi quali piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina ed N-alchilpiperazine.

In un anello eterociclico non aromatico contenente azoto l'anello deve contenere almeno un atomo di azoto anulare. I gruppi eterociclici possono contenere, per esempio, gruppi funzionali amminici ciclici (per esempio come nella pirrolidina), ammidi cicliche (quali un pirrolidinone, un piperidone o un caprolattame), solfonammidi cicliche (quali un 1,1-biossido di isotiazolidina, un 1,1-biossido di [1,2]tiazinano o un 1,1-biossido di [1,2]tiazepano) e loro combinazioni. Esempi particolari di gruppi eterociclile non aromatici contenenti azoto includono aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (per esempio 1-piperidinile, 2-piperidinile, 3-piperidinile e 4-piperidinile), pirrolidina (per esempio 1-pirrolidinile, 2-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

pirrolidinile e 3-pirrolidinile), pirrolidone, diidrotiazolo, imidazolina, imidazolidinone, ossazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, e N-alchilpiperazine quali N-metilpiperazina.

I gruppi eterociclile possono essere sistemi ad anelli fusi policiclici o sistemi ad anello a ponte quali gli ossa-analoghi e gli aza-analoghi di bicicloalcani, tricicloalcani (per esempio adamantano e ossa-adamantano). Per una spiegazione della differenza tra sistemi ad anello fusi e a ponte, si veda *Advanced Organic Chemistry*, di Jerry March, quarta edizione, Wiley Interscience, pagine 131-133, 1992.

I gruppi eterociclile possono essere ciascuno non sostituiti o sostituiti con uno o con più gruppi sostituenti. Per esempio, i gruppi eterociclile possono essere non sostituiti o sostituiti con 1, 2, 3 o 4 sostituenti. Dove il gruppo eterociclile è monociclico o biciclico, tipicamente non è sostituito o ha 1, 2 o 3 sostituenti.

Il termine "arile" come utilizzato qui si riferisce a gruppi aromatici carbociclici compresi gruppi fenile, naftile, indenile, e tetraidronaftile.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}alchile)_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, o C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta idrogeno.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile. R^1 può rappresentare $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$. In una forma di realizzazione R^1 rappresenta $-CH_3$. In un'altra forma di realizzazione R^1 rappresenta $-CD_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{2-4}alchenile. R^1 può rappresentare $-CH_2-CH=CH_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta idrossiC_{1-6}alchile. R^1 può rappresentare $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta aloC_{1-6}alchile. R^1 può rappresentare -CH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile. R^1 può rappresentare -$CH_2CH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, R^4 ed R^5 rappresentano ciascuno idrogeno. R^1 può rappresentare -$CH_2CH_2NH_2$ o -$CH_2CH_2CH_2NH_2$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3. R^1 può rappresentare -$CH_2CH_2NHCH_3$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio -CH_3. R^1 può rappresentare -$CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta -$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile. R^1 può rappresentare -$CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5, R^4 ed R^5 rappresentano ciascuno C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3. R^1 può rappresentare -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3. R^1 può rappresentare -$CH_2C(=O)NHCH_3$ o -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta idrossiC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2OH. R^1 può rappresentare -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o -$CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, per esempio -$CH_2CH_2OCH_3$. R^1 può rappresentare -$CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-NR^4R^5, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^{13}. R^{13} può rappresentare un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente almeno un eteroatomo di

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

azoto, per esempio pirrolidina. R^1 può rappresentare $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pirrolidin-1-ile).

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno di R^4 ed R^5 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. R^1 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. R^1 può rappresentare $-S(=O)_2-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} ed R^{15} possono ciascuno rappresentare C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio R^{14} ed R^{15} possono entrambi rappresentare $-CH_3$. R^1 può rappresentare $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. R^1 può rappresentare $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. R^1 può rappresentare $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$.

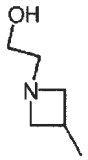
In una forma di realizzazione R^1 rappresenta R^6. R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 4, 5 o 6 termini saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, che può essere facoltativamente sostituito.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta piperidinile, per esempio 4-piperidinile.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta tetraidropiranile, per esempio 2-tetraidropiranile o 4-tetraidropiranile.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta tetraidrofuranile, per esempio 3-tetraidrofuranile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta azetidinile sostituito con un gruppo idrossiC_{1-6}alchile. Il gruppo idrossiC_{1-6}alchile può essere $-CH_2CH_2OH$. R^6 può rappresentare



In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta piperidinile sostituito con un gruppo C_{1-6}alchil-O-C(=O)-. Il gruppo C_{1-6}alchil-O-C(=O)- può essere $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$. R^6 può rappresentare 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$. In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta piperidinile sostituito con un gruppo $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. Il gruppo $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile può essere $-S(=O)_2CH_3$. R^6 può rappresentare 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-S(=O)_2CH_3$. In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta R^6, R^6 rappresenta piperidinile sostituito con un gruppo C_{1-6}alchile. Il gruppo C_{1-6}alchile può essere $-CH_3$. R^6 può rappresentare 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6. R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 4, 5 o 6 termini saturo

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, che può essere facoltativamente sostituito. R^6 può rappresentare pirrolidinile, tiofenile, piperidinile, morfolinile, piperazinile, tetraidropiranile. R^1 può rappresentare metile o etile ciascuno sostituito con 4-piperidinile, 4-piperazinile, 1-pirrolidinile o 4-tetraidropiranile. R^1 può rappresentare propile sostituito con morfolinile dove il morfolinile è legato al propile attraverso l'eteroatomo N. In un'altra forma di realizzazione l'eterociclile può essere sostituito con un sostituente scelto tra alogeno, C_{1-6}alchile, idrossile, idrossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-. Il sostituente può essere -Cl, $-CH_3$, -OH, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-.

R^1 può rappresentare metile, etile o propile ciascuno sostituito con 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_3$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto (N1) con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto (N1) con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto (N1) con $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-piperidinile sostituito in posizione 4 con -OH, o 4-piperidinile sostituito in posizione 4 con $-O-CH_3$. R^1 può rappresentare metile sostituito con 2-tiofenile sostituito in posizione 5 con cloro. In un'altra forma di realizzazione l'eterociclile può essere sostituito con due sostituenti scelti tra idrossile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-. Il sostituente può essere -OH, $-OCH_3$, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-. R^1 può rappresentare metile sostituito con 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- ed in posizione 4 con -OH.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$. R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 4, 5 o 6 termini saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, che può essere facoltativamente sostituito. R^6 può rappresentare piperazinile o pirrolidinile.

In una forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, R^6 rappresenta piperazinile. R^1 può rappresentare $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-ile).

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, R^6 rappresenta piperazinile sostituito con un gruppo C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-. R^1 può rappresentare $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-ile) sostituito sull'atomo di azoto in posizione 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-.

In un'altra forma di realizzazione quando R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, R^6 rappresenta pirrolidinile sostituito con un gruppo idrossile. R^1 può rappresentare $-CH_2$-C(=O)-(pirrolidin-1-il) sostituito in posizione 3 con -OH.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 4, 5 o 6 termini saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, che può essere facoltativamente sostituito. R^6 può rappresentare piperidinile, per esempio 1-piperidinile. R^1 può rappresentare $-CH_2CHOHCH_2$-piperidin-1-ile.

Marco Giovanni Mari
USBM RCP I-090

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$. R^1 può rappresentare $-CH_2Si(CH_3)_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta cianoC_{1-4}alchile. R^1 può rappresentare $-CH_2CH_2CN$.

In una forma di realizzazione ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o con mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o con -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro.

In una forma di realizzazione ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con di(C_{1-4}alchil)ammino, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro.

In una forma di realizzazione uno o due R^{1a} rappresentano idrogeno. In una forma di realizzazione ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno.

In una forma di realizzazione uno o due R^{1a} rappresentano C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$, $-CH_2CH_3$. In una forma di realizzazione ciascun R^{1a} rappresenta C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$.

In una forma di realizzazione uno o due R^{1a} rappresentano idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$.

In una forma di realizzazione uno o due R^{1a} rappresentano C_{1-4}alchile sostituito con di(C_{1-4}alchil)ammino, per esempio $-CH_2N(CH_3)_2$. In una forma di realizzazione uno o due R^{1a} rappresentano C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro, per esempio $-CF_3$.

In una forma di realizzazione:

(i) un R^{1a} rappresenta idrogeno e l'altro R^{1a} rappresenta C_{1-4}alchile, per esempio$-CH_3$, $-CH_2CH_3$;

(ii) un R^{1a} rappresenta idrogeno e l'altro R^{1a} rappresenta idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$;

(iii) un R^{1a} rappresenta idrogeno e l'altro R^{1a} rappresenta C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro, per esempio $-CF_3$; o

(iv) ciascun R^{1a} rappresenta indipendentemente C_{1-4}alchile, per esempio ciascun R^{1a} rappresenta $-CH_3$.

In una forma di realizzazione, R^1 è metile ed R^{1a} è idrogeno o metile.

In una forma di realizzazione ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ e $-C(=O)-NR^7R^8$; oppure quando due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti essi possono essere presi insieme per formare un radicale di formula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ in cui R^{17} rappresenta idrogeno o fluoro e p rappresenta 1 o 2. In una forma di realizzazione ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, C_{1-4}alcossi

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

sostituito con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano idrossile.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano alogeno, per esempio fluoro, cloro o bromo.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano ciano.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{2-4}alchenile, per esempio $-CH=CH_2$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O-, o CD_3O-.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano idrossiC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2OH$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano aloC_{1-4}alchile, per esempio $-CF_3$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2F$ o $-O-CHF_2-$. In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano $-OCH_2CH_2F$ o $-O-CHF_2$ o $-OCF_3$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano R^{13}. R^{13} può rappresentare un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente due eteroatomi di ossigeno, per esempio diossolanile, in particolare 2-diossolanile.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}. R^{13} può rappresentare C_{3-8}cicloalchile, per esempio ciclopropile. Uno o più R^2 possono rappresentare $-OCH_2C_3H_5$.

In una forma di realizzazione uno o più R2 rappresentano $-C(=O)-R^{13}$. R^{13} può rappresentare un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. R^2 può rappresentare -C(=O)-(1-pirrolidinile).

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^7R^8$. In una forma di realizzazione R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno idrogeno. Uno o più R^2 possono rappresentare - CH_2NH_2. In un'altra forma di realizzazione R^7 ed R^8 possono rappresentare ciascuno indipendentemente C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_3$ o $-CH_3$. Uno o più R^2 possono rappresentare $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano C_{1-4}alcossi sostituito con $-NR^7R^8$. In una forma di realizzazione uno di R^7 ed R^8 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$. Uno o più R^2 possono rappresentare $-OCH_2CH_2NHCH_3$. In una forma di realizzazione

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno idrogeno. Uno o più R^2 possono rappresentare $-OCH_2CH_2NH_2$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano $-NR^7R^8$. In una forma di realizzazione uno di R^7 ed R^8 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$. In una forma di realizzazione ciascuno di R^7 ed R^8 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$.

In una forma di realizzazione uno o più R^2 rappresentano $-C(=O)-NR^7R^8$. In una forma di realizzazione uno di R^7 ed R^8 rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$.

In una forma di realizzazione quando due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti essi possono essere presi insieme per formare un radicale di formula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ in cui R^{17} rappresenta idrogeno e p rappresenta 1.

In una forma di realizzazione n è uguale a 0. In una forma di realizzazione n è uguale ad 1. In una forma di realizzazione n è uguale a 2. In una forma di realizzazione n è uguale a 3. In una forma di realizzazione n è uguale a 4.

In una forma di realizzazione n è uguale ad 1. R^2 può essere in posizione 3. R^2 può rappresentare

(i) aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-O-CHF_2$;

(ii) C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O- o $(CH_3)_2CHO-$;

(iii) ciano; o

(iv) $-NR^7R^8$, per esempio $-NHCH_3$.

In una forma di realizzazione n è uguale ad 1. R^2 può essere in posizione 3. R^2 può rappresentare aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCF_3$.

In una forma di realizzazione n è uguale ad 1. R^2 può essere in posizione 3. R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-. In una forma di realizzazione n è uguale ad 1. R^2 può essere in posizione 3. R^2 può rappresentare $-NR^7R^8$ dove R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno indipendentemente C_{1-6}alchile, per esempio $-N(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R_2 può essere in posizione 3 e l'altro può essere in posizione 5:

(i) ciascun R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio ciascun R^2 può essere CH_3O-, oppure l'R^2 in posizione 3 può essere $(CH_3)_2CHO-$ e l'R^2 in posizione 5 può essere CH_3O-, o l'R^2 in posizione 3 può essere CH_3O- e l'R^2 in posizione 5 può essere CD_3O-;

(ii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare alogeno, per esempio fluoro, cloro o bromo, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, CD_3O- o CH_3CH_2O-;

(iii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(iv) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare ciano, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

(v) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, per esempio $-CH_2NH_2$ o $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(vi) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare $-C(=O)-NR^7R^8$, per esempio $-C(=O)NHCH_3$ o $-C(=O)NH_2$;

(vii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare idrossiC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2OH$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(viii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare $-C(=O)-R^{13}$, per esempio -C(=O)-(pirrolidin-1-ile), e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(ix) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, per esempio $-OCH_2C_3H_5$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(x) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, per esempio $-OCH_2CH_2NHCH_3$ o $-OCH_2CH_2NH_2$;

(xi) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{2-4}alchenile, per esempio $-CH=CH_2$;

(xii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OCH_3$; o l'R^2 in posizione 3 può essere CH_3O- e l'R^2 in posizione 5 può essere CH_3OCH_2-;

(xiii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare R^{13}, per esempio 2-diossolanile, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(xiv) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare idrossiC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2OH$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare alogeno, per esempio fluoro;

(xv) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2F$, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(xvi) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare alogeno, per esempio fluoro, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare $-C(=O)-NR^7R^8$, per esempio $-C(=O)NHCH_3$;

(xvii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare alogeno, per esempio fluoro; o

(xviii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare rappresenta *[probabile refuso, n.d.t.]* idrossiC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2OH$, e l'R^2 in posizione 5 può

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R^2 può essere in posizione 3 e l'altro può essere in posizione 5:

(i) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare idrossile e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-;

(ii) ciascun R^2 può rappresentare alogeno, per esempio cloro;

(iii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O- e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^7R^8$ dove R^7 ed R^8 possono rappresentare ciascuno indipendentemente C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$;

(iv) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCHF_2$;

(v) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e l'R^2 in posizione 5 può rappresentare aloC_{1-4}alchile, per esempio $-CHF_2$;

o

(vi) ciascun R^2 può rappresentare idrossile.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R^2 può essere in posizione 3 e l'altro può essere in posizione 5. Ciascun R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio ciascun R^2 può essere CH_3O-, $(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, CD_3O-. In una forma di realizzazione entrambi gli R^2 sono per esempio CH_3O-, o CD_3O-. In una forma di realizzazione entrambi gli R^2 sono CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R^2 può essere in posizione 4 e l'altro può essere in posizione 5. Ciascun R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio ciascun R^2 può essere CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R^2 può essere in posizione 5 e l'altro può essere in posizione 6. Ciascun R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio ciascun R^2 può essere CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 2. Un R^2 può essere in posizione 2 e l'altro può essere in posizione 5:

(i) ciascun R^2 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio ciascun R^2 può essere CH_3O-; o

(ii) l'R^2 in posizione 2 può essere alogeno, per esempio cloro, e l'R^2 nella posizione 5 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 3. Un R^2 può essere in posizione 2, uno può essere in posizione 3 ed uno può essere in posizione 5:

(i) l'R^2 in posizione 2 può rappresentare alogeno, per esempio cloro, gli R^2 in posizione 3 e in posizione 5 possono rappresentare ciascuno C_{1-4}alcossi, per esempio ciascuno di questi R^2 può essere CH_3O-; o

(ii) l'R^2 in posizione 2 può rappresentare C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$, gli R^2 in posizione 3 e in posizione 5 possono rappresentare ciascuno C_{1-4}alcossi, per esempio ciascuno di questi R^2 può essere CH_3O-.

Marco Giovanni Mari
USBM - EPI-090

In una forma di realizzazione n è uguale a 3. Un R^2 può essere in posizione 3, uno può essere in posizione 4 ed uno può essere in posizione 5:

(i) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, gli R^2 in posizione 4 e in posizione 5 possono rappresentare ciascuno alogeno, per esempio fluoro; o

(ii) l'R^2 in posizione 3 può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, gli R^2 in posizione 4 e in posizione 5 possono essere presi insieme per formare un radicale di formula -O-$(C(R^{17})_2)_p$-O- in cui R^{17} rappresenta idrogeno e p rappresenta 1.

In una forma di realizzazione n è uguale a 3. Un R^2 può essere in posizione 2, uno può essere in posizione 3 e uno può essere in posizione 5: (i) l'R^2 in posizione 2 può rappresentare alogeno, per esempio fluoro, gli R^2 in posizione 3 e in posizione 5 possono rappresentare ciascuno C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-.

In una forma di realizzazione n è uguale a 4. Un R^2 può essere in posizione 2, uno può essere in posizione 3, uno può essere in posizione 5 ed uno può essere in posizione 6, gli R^2 in posizione 2 e in posizione 6 possono ciascuno rappresentare alogeno, per esempio cloro o fluoro, gli R^2 in posizione 3 e in posizione 5 possono ciascuno rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-.

R^3 può rappresentare C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, idrossiC_{2-6}alchinile, aloC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito (per esempio sostituito) con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, -C_{1-6}alchil-C(R^{12})=N-O-R^{12}, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^9, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, R^{13}, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)- o C_{1-6}alchile sostituito con -P(=O)(OC_{1-6}alchile)$_2$.

R^3 può rappresentare C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, $-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile. R^3 può rappresentare $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta idrossiC_{1-6}alchile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$. R^3 può rappresentare $-CD_2CD_2OH$ o $-CD_2CD_2CD_2OH$. R^3 può rappresentare $-CH(CH_3)CH_2OH$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta aloC_{1-6}alchile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2I$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta aloC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio R^3 può rappresentare $-CH_2CHOHCF_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta idrossiC_{2-6}alchinile, per esempio R^3 può rappresentare $-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ o $-CH_2-C\equiv C-C(CH_3)_2OH$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, per esempio R^3 può rappresentare $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta facoltativamente C_{3-8}cicloalchile sostituito, per esempio ciclopropile o ciclopentile. R^3 può rappresentare $-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$.

In una forma di realizzazione dove il C_{3-8}cicloalchile è ciclopropile è sostituito con un idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$.

In una forma di realizzazione dove il C_{3-8}cicloalchile è ciclopropile è sostituito con un eterociclile monociclico aromatico a 6 termini contenente un eteroatomo di azoto, per esempio 4-piridinile.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In un'altra forma di realizzazione dove il C_{3-8}cicloalchile è ciclopropile è sostituito con un C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio CH_3CH_2-O-C(=O)-.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un azoto ed un eteroatomo di ossigeno, per esempio isossazolile. In una forma di realizzazione l'eterociclile è sostituito con uno o due gruppi C_{1-4}alchile, per esempio gruppi -CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 5-isossazolile sostituito in posizione 3 con -CH_3 o metile sostituito con 3-isossazolile sostituito nella posizione 5 con -CH_3.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un azoto ed un eteroatomo di ossigeno, per esempio morfolinile. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 4-morfolinile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-morfolinile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 6-morfolinile.

In una forma di realizzazione l'eterociclile è sostituito con uno o due gruppi C_{1-4}alchile, per esempio gruppi -CH_3. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 4-morfolinile sostituito nelle posizioni 2 e 6 con -CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-morfolinile sostituito in posizione 5 con due -CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 6-morfolinile sostituito in posizione 4 con -$CH(CH_3)_2$. In una forma di realizzazione l'eterociclile è sostituito con un gruppo C_{1-4}alchile, per esempio -$CH(CH_3)_2$, ed un =O. R^3 può rappresentare metile sostituito con 6-morfolinile sostituito in posizione 3 con =O e in posizione 4 con -$CH(CH_3)_2$.

In un'altra forma di realizzazione l'eterociclile è sostituito con fenilC_{1-6}alchile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, per esempio -CH_2-C_6H_5. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-morfolinile sostituito in posizione 4 con -CH_2-C_6H_5.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un saturo o un eterociclile monociclico a 3, 4, 5 o 6 termini aromatico contenente uno o due eteroatomi di ossigeno, per esempio ossido di etilene (ossiranile), ossido di trimetilene (ossetanile), tetraidrofuranile, diossolanile, tetraidropiranile o furanile. R^3 può essere metile sostituito con 2-tetraidrofuranile, 2-diossolano, ossido di etilene, 2-furanile o 4-tetraidropiranile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile a 4 termini facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio ossetanile, e l'eterociclile è sostituito con un gruppo C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3. R^3 può essere metile sostituito con 3-ossetanile sostituito in posizione 3 con -CH_3.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile a 4 termini facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio ossetanile, e l'eterociclile è sostituito con un C_{1-4}alchile sostituito con un gruppo -$NR^{14}R^{15}$ dove uno di R^{14} ed R^{15} è idrogeno e l'altro è C_{1-4}alchile, per esempio -$CH(CH_3)_2$. R^3 può essere metile sostituito con 3-ossetanile sostituito in posizione 3

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

con $-CH_2NHCH(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile o pirazinile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-piridinile o 2-pirazinile. R^3 può rappresentare propile sostituito con 4-piridinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio pirimidinile. R^3 può rappresentare metile o propile sostituito con 2-pirimidinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piridinile, sostituito con un alogeno, per esempio cloro o bromo. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-piridinile sostituito in posizione 6 con cloro o 2-piridinile sostituito in posizione 6 con bromo.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piridinile, sostituito con:

(i) un C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare propile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 4 con $-CH_3$; o

(ii) un C_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_3$. R^3 può rappresentare propile sostituito con 2-piridinile sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-piridinile sostituito in posizione 6 con $-OCH_3$;

(iii) un C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione R_{14} ed R_{15} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare metile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 2 con $-CH_2NH_2$; o

(iv) un $-NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione uno di R^{14} ed R^{15} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 2 con $-NHCH_3$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio pirimidinile, sostituito con:

(i) uno o due gruppi C_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_3$. R^3 può rappresentare propile sostituito con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-pirimidinile sostituito nelle posizioni 4 e 6 con $-OCH_3$;

(ii) un gruppo idrossile, per esempio -OH. R^3 può rappresentare propile sostituito con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con -OH.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-piperazinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile sostituito con R^{13}, per esempio il suddetto R^{13} rappresentante piperidinile essendo sostituito con un C_{1-4}alchil-C(=O)-, per esempio -C(=O)-CH_3. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con -C(=O)-CH_3.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile sostituito con C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con -CH_2C(=O)NHCH(CH_3)$_2$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini parzialmente saturo contenente un eteroatomo di azoto che può essere facoltativamente sostituito. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 1,2,3,6-tetraidropiridina.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 4 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio azetidinile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 4 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio azetidinile, e l'eterociclile è sostituito con uno o due alogeni, per esempio fluoro. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-azetidinile sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro. In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 4 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio azetidinile, e l'eterociclile è sostituito con un gruppo idrossile. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-azetidinile sostituito in posizione 3 con un -OH.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile o 2-pirrolidinile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con:

a) uno o due alogeni, per esempio fluoro. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro o con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con un atomo di fluoro;

b) un aloC_{1-4}alchile, per esempio -CH_2Cl. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_2Cl;

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

c) un gruppo idrossile. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -OH;

d) un gruppo =O. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con =O;

e) un gruppo -$S(=O)_2$-C_{1-4}alchile ed il C_{1-4}alchile può essere -CH_3. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -$S(=O)_2$-CH_3;

f) un gruppo -$NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -NH_2. In un'altra forma di realizzazione R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -$N(CH_3)_2$. In un'altra forma di realizzazione uno di R^{14} ed R^{15} è idrogeno e l'altro è C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -$NHCH_3$;

g) uno o due gruppi C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3 o -$CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_3, 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 e 5 con -CH_3 o 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con due -CH_3;

h) un gruppo carbossilico. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -C(=O)OH;

i) un idrossiC_{1-4}alchile, per esempio -CH_2OH, -$C(CH_3)_2OH$ o -CH_2CH_2OH. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_2OH;

j) R^{13}. In una forma di realizzazione R^{13} rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto. In un'altra forma di realizzazione R^{13} rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto e un eteroatomo di ossigeno. In un'ulteriore forma di realizzazione R^{13} rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto e un eteroatomo di ossigeno, e l'eterociclile è sostituito, per esempio sostituito con due gruppi C_{1-6}alchile, per esempio due gruppi -CH_3. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con 1-piperidinile, o propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con 4-morfolinile sostituito nelle posizioni 2 e 6 con -CH_3;

k) un gruppo ciano. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 3 con -CN;

l) un cianoC_{1-4}alchile, per esempio -CH_2CN. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_2CN. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_2CN;

m) un C_{1-4}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, per esempio -CH_2NH-$S(=O)_2$-CF_3. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con -CH_2NH-$S(=O)_2$-CF_3; o

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

n) un C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- o CH_3-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare metile o etile sostituiti con 2-pirrolidinile sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- o sostituiti con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con CH_3-O-C(=O)-.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con un eterociclile monociclico aromatico a 6 termini contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile o pirimidinile, e facoltativamente sostituito con R^{16}. In una forma di realizzazione R^{16} rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-pirrolidinile sostituito in posizione 1 con 2-piridinile sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-pirrolidinile sostituito in posizione 1 con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile. R^3 può rappresentare metile, etile o propile sostituiti con 4-piperidinile o 1-piperidinile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con:

a) uno o due alogeni, per esempio fluoro. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con due atomi di fluoro;

b) un gruppo idrossile. R^3 può rappresentare metile o etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con un -OH o 4-piperidinile sostituito in 4 posizione con un -OH;

c) un gruppo $-NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 3 o in posizione 4 con $-NH_2$. In un'altra forma di realizzazione R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in 4 posizione con $-N(CH_3)_2$;

d) uno o due gruppi C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare metile, etile o propile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, 1-piperidinile sostituito nelle posizioni 2 e 6 con $-CH_3$, 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con $-CH(CH_3)_2$, 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con $-CH_3$, 1-piperidinile sostituito nelle posizioni 3 e 5 con $-CH_3$;

e) un idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$, $-C(CH_3)OH$ o $-CH_2CH_2OH$. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con $-C(CH_3)_2OH$, 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con $-CH_2CH_2OH$, 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con $-CH_2OH$;

f) un gruppo ciano. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 3 con -CN;

Marco Giovanni Mari
USBM CP1-090

g) un C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio CH_3CH_2-O-C(=O)-, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- o CH_3-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare metile o etile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con CH_3CH_2-O-C(=O)-, 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

h) un C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, ed un gruppo idrossile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-piperidinile sostituito in posizione 4 con -OH ed in posizione 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

i) un C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, ed un gruppo C_{1-4}alcossi, per esempio -OCH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-piperidinile sostituito in posizione 4 con -OCH_3 ed in posizione 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

j) un gruppo C_{1-4}alcossi, per esempio -OCH_3. R^3 può rappresentare metile o etile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con -OCH_3 o 4-piperidinile sostituito in posizione 4 con -OCH_3;

k) un gruppo aloC_{1-4}alchile, per esempio -CF_3. R^3 può rappresentare propile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con -CF_3; o

l) un -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano entrambi idrogeno. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 3 con -C(=O)-NH_2. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 2 con -C(=O)-NH_2.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con:

a) un =O. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con =O o propile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 2 con =O;

b) un C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano entrambi idrogeno. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con -CH_2NH_2.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con un eterociclile monociclico aromatico a 6 termini contenente due eteroatomi di azoto, per esempio pirimidinile, e facoltativamente sostituito con R^{16}. In una forma di realizzazione R^{16} rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio -OCH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con -OCH_3.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile biciclico contenente un anello benzenico fuso ad un anello a 5 o a 6 termini contenente 1, 2 o 3 eteroatomi anulari. In una forma di realizzazione l'eterociclile biciclico contiene un anello benzenico fuso ad un anello a 5 termini contenente 1 eteroatomo dell'anello. In una forma di realizzazione l'eteroatomo dell'anello è un

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

eteroatomo di azoto. In una forma di realizzazione l'eterociclile biciclico è sostituito con due gruppi =O sull'anello a 5 termini contenente un eteroatomo nell'anello. R^3 può rappresentare etile, propile o butile sostituiti con isoindolil-1,3,-dione (per esempio isoindol-2-il-1,3-dione, noto anche come ftalimmidile). R^3 può rappresentare -$CH(CH_3)CH_2$- sostituito con isoindolil-1,3,-dione.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile (per esempio etile o propile) sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico facoltativamente sostituito contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S. In una forma di realizzazione R^9 rappresenta un eterociclo monociclico saturo a 4, 5 o 6 termini sostituito con due sostituenti che sono attaccati allo stesso atomo e che vengono presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; ed R^3 rappresenta C_{1-6}alchile (per esempio etile o propile) sostituito con un eterociclo monociclico saturo a 4, 5 o 6 termini sostituito con due sostituenti che sono attaccati allo stesso atomo e che vengono presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S. Per esempio R^3 può rappresentare etile sostituito con 2-ossa-6-aza-spiro[3,3]eptano o R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con 1,4-diossolano per esempio per formare 1,4-diossa-8-aza-spiro[4.5]decano.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di zolfo, per esempio tiofene. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-tiofenile. In una forma di realizzazione l'eterociclile monociclico a 5 termini aromatico contenente un eteroatomo di zolfo è sostituito con un atomo di cloro. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-tiofenile sostituito in posizione 5 con cloro.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di zolfo e un eteroatomo di azoto, per esempio tiazolo. L'eterociclile a 5 termini può essere sostituito per esempio con un C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-tiazolile sostituito in posizione 2 con -CH_3.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-piperazinile. In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con:

a) un C_{1-4}alchil-C(=O)-, per esempio CH_3-C(=O)-. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con CH_3-C(=O)-;

b) un idrossiC_{1-4}alchile, per esempio -CH_2CH_2OH. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con -CH_2CH_2OH;

c) uno o due C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare etile o propile sostituiti con 1-piperazinile sostituito nelle posizioni 3 e 5 con -CH_3

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

o 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con -CH_3;

d) un =O. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 3 con =O; o

e) un -C(=O)-R^{13}. R^{13} può essere C_{3-8}cicloalchile, per esempio ciclopropile. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con -C(=O)-C_3H_5.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente due eteroatomi di azoto, per esempio piperazinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con due gruppi fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è sostituito con R^{16}. R^{16} può rappresentare C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-piperazinile sostituito nelle posizioni 1 e 4 con metilfenile in cui il fenile è sostituito in posizione 4 con CH_3O-.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico contenente quattro eteroatomi di azoto, per esempio tetrazolile. R^3 può rappresentare etile sostituito con 5-tetrazolile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico contenente un ossigeno e due eteroatomi di azoto, per esempio 1,3,4-ossadiazolile. L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile può essere sostituito con un gruppo -$NR^{14}R^{15}$, in cui ciascuno di R^{14} ed R^{15} è idrogeno. In alternativa uno di R^{14} ed R^{15} può essere idrogeno e l'altro può rappresentare C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio -CH_2CH_2OH. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-(1,3,4-ossadiazolile) sostituito in posizione 5 con -NH_2 o 2-(1,3,4-ossadiazolile) sostituito in posizione 5 con -NH-CH_2CH_2OH.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio pirazolile o imidazolile. R^3 può rappresentare metile, etile o propile sostituiti con 1-pirazolile o 2-imidazoile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-pirazolile o 5-pirazolile. L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile può essere sostituito con uno o due C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3 o -CH_2CH_3. R^3 può rappresentare metile, etile o propile sostituiti con 1-imidazolile sostituito in posizione 2 con -CH_3, 3-pirazolile sostituito nelle posizioni 1 e 5 con -CH_3, 1-imidazolile sostituito nelle posizioni 2 e 5 con -CH_3, 1-imidazolile sostituito nelle posizioni 2 e 4 con -CH_3, 2-imidazolile sostituito in posizione 1 con -CH_3 o 2-imidazolile sostituito in posizione 1 con -CH_2CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-imidazolile sostituito in posizione 5 con -CH_3. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-pirazolile sostituito in posizione 3 con -CH_3. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-pirazolile sostituito in posizione 1 con -CH_3. In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile. L'eterociclile può essere sostituito. Per

Marco Giovanni Mari
IdSBM - CPI-090

esempio l'eterociclile è sostituito con un C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$, e con un $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} ed R^{15} possono ciascuno rappresentare C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-imidazolile sostituito in posizione 3 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ e in posizione 5 con $-CH_3$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio pirazolile. L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con R^{13}. R^{13} può rappresentare un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di ossigeno. R^3 può rappresentare metile sostituito con 5-pirazolile sostituito in posizione 2 con 2-tetraidropirano. R^3 può rappresentare metile sostituito con 3-pirazolile sostituito in posizione 1 con 2-tetraidropirano.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile. L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} ed R^{15} possono ciascuno rappresentare C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 2-imidazolile sostituito in posizione 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente tre eteroatomi di azoto, per esempio triazolile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile). L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con

a) un gruppo idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OH$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile) sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_2OH$ o 4-(1,2,3-triazolile) sostituito in posizione 2 con $-CH_2OH$; o

b) un C_{1-4}alchile sostituito con un gruppo C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, per esempio $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$. R^3 può rappresentare metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile) sostituito in posizione 1 con $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente tre eteroatomi di azoto, per esempio triazolile. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-(1,2,4-triazolile). L'eterociclile può essere sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con un gruppo C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 1-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 2-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto ed un eteroatomo di ossigeno, per esempio ossazolidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con un =O. R^3 può rappresentare etile o propile sostituito con 3-ossazolidinile sostituito in posizione 2 con =O. R^3 può rappresentare metile sostituito con 5-ossazolidinile sostituito in posizione 2 con =O. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con un =O ed un C_{1-6}alchile. R^3 può rappresentare metile sostituito con 5-ossazolidinile sostituito in posizione 2 con =O ed in posizione 3 con $-CH(CH_3)_2$.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto ed un eteroatomo di zolfo, per esempio tiomorfolinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con due gruppi =O sull'eteroatomo di zolfo. R^3 può rappresentare propile sostituito con 4-tiomorfolinile sostituito in posizione 1 con due gruppi =O.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 7 termini saturo contenente due eteroatomi di azoto, per esempio omopiperazinile. R^3 può rappresentare etile sostituito con 1-omopiperazinile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 7 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto ed un eteroatomo di ossigeno, per esempio omomorfolinile. R^3 può rappresentare etile sostituito con omomorfolinile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta fenile o naftile, in particolare fenile. R^3 può rappresentare $-CH_2-C_6H_5$. Quando R^9 rappresenta fenile o naftile, in particolare fenile, il gruppo fenile o il gruppo naftile possono essere sostituiti, per esempio con un atomo di cloro. R^3 può rappresentare metile sostituito con fenile sostituito nelle posizioni 2, 3 o 4 con un atomo di cloro.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta cianoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile, alo o $-NR^{10}R^{11}$. In un'ulteriore forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile o $-NR^{10}R^{11}$. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile, alo o $-NR^{10}R^{11}$, in cui il gruppo C_{1-6}alchile è un gruppo alchile a catena lineare per esempio 2-etile, n-propile, n-butile. In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$. In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-4}alchile sostituito $-NR^{10}R^{11}$, in cui il gruppo C_{1-4}alchile è un gruppo alchile a catena lineare per esempio 2-etile, n-propile, n-butile. In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, in cui il gruppo C_{1-4}alchile è un gruppo etile ($-CH_2CH_2-$).

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} ed R^{11} hanno i seguenti significati:

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

a) ciascuno di R^{10} ed R^{11} rappresentano idrogeno. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$;

b) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$;

c) ciascuno di R^{10} ed R^{11} rappresenta indipendentemente C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$. Ciascuno di R^{10} ed R^{11} può rappresentare indipendentemente C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$;

d) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta aloC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$. AloC_{1-6}alchile può essere $-C(CH_3)_2CH_2F$. R^3 può rappresentare $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, $-CD_2-CD_2-CD_2-NHCH_2CF_3$;

e) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, per esempio -C(=O)-Me. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$;

f) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$;

g) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, dove R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$;

h) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta idrossiC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OH$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$;

i) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta $-C(=O)$-idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$;

j) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta $-C(=O)-R^6$. R^6 può rappresentare C_{3-8}cicloalchile, per esempio ciclopropile. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$. In alternativa, R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con un gruppo C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$ per formare

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

N-metilpiperidinile. R^3 può rappresentare -CH_2CH_2NH-C(=O)-(piperidin-3-ile) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con -CH_3;

k) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta cianoC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2CN. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$;

l) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta R^6. R^6 può rappresentare C_{3-8}cicloalchile, per esempio ciclopropile o ciclopentile, o R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con quattro gruppi C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3 per formare per esempio 2,2,6,6-tetrametilpiperidinile. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHC_3H_5$, -$CH_2CH_2NHC_5H_9$ o -CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ile). Per esempio, l'eterociclile può essere sostituito con un -$S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, per esempio -$S(=O)_2NH_2$. R^3 può rappresentare -CH_2CH_2NH-(piperidin-4-ile) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con -$S(=O)_2NH_2$;

m) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6. R^6 può rappresentare C_{3-8}cicloalchile, per esempio ciclopropile. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$. In alternativa R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di ossigeno. R^3 può rappresentare-$CH_2CH_2NHCH_2$-(tetraidrofuran-2-ile). In alternativa R^6 può rappresentare un eterociclile monociclico a 6 termini aromatico contenente un eteroatomo di azoto. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHCH_2$-(piridin-6-ile);

n) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, per esempio -C(=O)-CF_3. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3 o -$CH_2CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3;

o) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$Si(CH_3)_3$. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$; o

p) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta C_{1-6}alchile e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6. R^6 può rappresentare fenile. R^6 può rappresentare fenile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno idrogeno. In una forma di realizzazione uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta -CH_3 e l'altro rappresenta -CH_2-C_6H_5. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2$-C_6H_5. In una forma di realizzazione uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta -$CH(CH_3)_2$ e l'altro rappresenta -CH_2-C_6H_5 in cui il fenile è sostituito in posizione 4 con -NH_2.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, R^{10} ed R^{11} hanno i seguenti significati:

a) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -$CH(CH_3)_2$ e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$;

b) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ o -$CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$;

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

c) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$ e l'altro rappresenta C_{1-6}alcossi, per esempio $-OCH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$.

d) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alcossi, per esempio $-OCH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-OCH_3$; o

e) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CHOHCF_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$.

f) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta carbossile (cioè -C(=O)-OH); R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

In una forma di realizzazione R^{10} rappresenta idrogeno o C_{1-6}alchile, per esempio idrogeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. In una forma di realizzazione R^{10} è idrogeno.

In una forma di realizzazione R^{11} rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, idrossiC_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossialoC_{1-6}alchile, $-C(=O)-R^6$, cianoC_{1-6}alchile, R^6, $-C(=O)-R^6$, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$.

In una forma di realizzazione R^{11} rappresenta idrogeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, -C(=O)-ciclopropile, $-CH_2CH_2CN$, ciclopropile, ciclopentile, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinile, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2$-tetraidrofuranile, -C(=O)-(1-metilpiperidin-3-ile), $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2-C_6H_5$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$, $-CH_2CH_2$-NHCO-(piperidin-3-il) dove il piperidin-3-ile è sostituito nella posizione 1 con $-CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2$(tetraidrofuran-2-ile), $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ile), $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e $-NR^{10}R^{11}$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e $-NR^{10}R^{11}$, ciascuno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno. R^3

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

può rappresentare -$CH_2CHOHCH_2NH_2$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3, -$CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare -$CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o -$CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta aloC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CF_3. R^3 può rappresentare -$CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -$CH(CH_3)_2$, e l'altro rappresenta -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, per esempio -C(=O)-CH_2Cl. R^3 può rappresentare-$CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)$-C(=O)$CH_2Cl$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta idrossiC_{1-6}alchile, in cui idrossiC_{1-6}alchile include -CD_2CD_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CD_2CD_2CD_2OH$, -$CH_2CHOHCH_3$, -$CH_2CHOHCH_2CH_3$, -$CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2OH$ o -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con uno o due atomi di alogeno e -$NR^{10}R^{11}$. In una forma di realizzazione ciascuno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno. R^3 può rappresentare -$CH_2CHFCH_2NH_2$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$-O-CH_2CH_3 o -CH_2CH_2-C(=O)-O-$CH_2CH_3R^3$ può rappresentare -$CH(CH_3)C(=O)$-O-CH_2CH_3.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile (per esempio metile) sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-. R^3 può rappresentare -CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, il gruppo C_{1-6}alchile è un gruppo alchile a catena lineare per esempio n-etile, n-propile, n-butile. In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, il gruppo C_{1-4}alchile è un gruppo alchile a catena lineare per esempio n-etile, n-propile, n-butile. In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, il gruppo C_{1-6}alchile è un gruppo etile (-CH_2CH_2-).

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, R^{10} ed R^{11} hanno i seguenti significati:

a) R^{10} ed R^{11} rappresentano ciascuno idrogeno. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)NH_2$;

b) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)NHCH_3$; C_{1-6}alchile

Marco Giovanni Mari
USBM 2PI 090

può essere -$CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ o -$CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$;

c) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, per esempio -$CH_2CH_2OCH_3$. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$;

d) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6. R^6 può essere un eterociclo monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. In alternativa R^6 può essere un eterociclo monociclico a 5 termini aromatico contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pirrolidin-1-ile) o -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-ile);

e) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta idrossiC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2OH. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$; o

f) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$ dove R^{14} ed R^{15} sono entrambi idrogeno. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, R^{10} ed R^{11} hanno i seguenti significati:

a) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta aloC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CF_3. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2C(=O)$-$NHCH_2CF_3$;

b) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3 e l'altro rappresenta C_{1-6}alcossi, per esempio -OCH_3. R^3 può rappresentare -$CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)$-OCH_3.

c) uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta R^6. R^6 può essere un eterociclile monociclico a sei termini contenente uno o due atomi di azoto e facoltativamente sostituito con un C_{1-6}alchile o un C_{1-6}alcossi. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$NH-(piridin-2-il) in cui il piridin-2-ile è sostituito in posizione 3 con -OCH_3, -$CH_2C(=O)$NH-(piridin-6-il) in cui il piridin-6-ile è sostituito in posizione 4 con -CH_3 o -$CH_2C(=O)$NH-(pirimidin-2-il) in cui il pirimidin-2-ile è sostituito in posizione 4 con -OCH_3. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)$NH-(piridin-3-ile), -$CH_2C(=O)$NH-(piridin-6-ile) o -$CH_2C(=O)$NH-(piridin-4-ile).

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con carbossile. R^3 può rappresentare -$CH_2C(=O)OH$ o - $CH_2CH_2C(=O)OH$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -O-$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$. In una forma di realizzazione uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3. R^3 può rappresentare -CH_2CH_2-O-$C(=O)$-$NHCH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile. In una forma di realizzazione R^{12} rappresenta idrogeno. R^3 può rappresentare -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$ o -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

CH_2CH_3.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. In una forma di realizzazione R^{12} rappresenta idrogeno ed R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno $-CH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, R^9 rappresenta un anello insaturo a 5 termini fuso ad un anello insaturo a 6 termini, per esempio un anello furanico fuso ad un anello piridinico, o un anello pirrolico fuso ad un anello piridinico, in cui l'anello pirrolico è facoltativamente sostituito con un C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. In una forma di realizzazione R^9 rappresenta 1H-pirrolo[3,2-b]piridinile, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridinile o furo[3,2-b]piridinile.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile, e l'eterociclile è sostituito. Per esempio l'eterociclile è sostituito con

a) due alo, per esempio due atomi di fluoro. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro; o

b) un gruppo ciano. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con un gruppo ciano.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto ed un eteroatomo di ossigeno, per esempio morfolinile. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 4-morfolinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 1-piperidinile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 5 termini aromatico contenente tre eteroatomi di azoto, per esempio 1,2,4-triazolile. L'eterociclo può essere sostituito con un C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 2-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 5 termini aromatico contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile. L'eterociclo può essere sostituito con un C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare propile sostituito con -OH e 1-imidazolile sostituito in posizione 2 con $-CH_3$.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, R^9 rappresenta un eterociclile biciclico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, il suddetto eterociclile biciclico può essere sostituito per esempio con due gruppi =O. R^3 può rappresentare propile sostituito con idrossile e isoindol-1,3-dione.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta $-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}. R^{12} può essere scelto indipendentemente tra idrogeno e C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alchilossi, per esempio $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare $-CH_2C(CH_3)$=N-O-H, $-CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H o $-CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, dove R^{14} ed R^{15} possono essere ciascuno C_{1-4}alchile. R^3 può essere $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile. R^3 può essere $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$. R^9 può rappresentare un eterociclo monociclico a 5 termini saturo contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. R^3 può rappresentare $-CH_2-C(=O)-R^9$ ed R^9 è 1-pirrolidinile.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchenile sostituito con R^9. R^9 può rappresentare un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile o pirimidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con un C_{1-4}alchile o un sostituente di C_{1-4}alcossi, per esempio $-CH_3$ o $-OCH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2CH$=CH-(2-pirimidinile), $-CH_2CH$=CH-(2-pirimidinile) in cui il 2-pirimidinile è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$, $-CH_2CH$=CH-(2-piridinile) in cui il 2-piridinile è sostituito in posizione 4 con $-CH_3$ o $-CH_2CH$=CH-(2-piridinile) in cui il 2-piridinile è sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9. R^9 può rappresentare un eterociclo monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con un sostituente di C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$. R^3 può rappresentare $-CH_2-C\equiv C-$(2-imidazolile) in cui il 2-imidazolile è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$ o $-CH_2-C\equiv C-$(5-imidazolile) in cui il 5-imidazolile è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile, pirimidinile o pirazinile. R^3 può rappresentare $-CH_2-$

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

C≡C-(4-piridinile), -CH_2-C≡C-(3-piridinile), -CH_2-C≡C-(2-piridinile), -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile), -CH_2-C≡C-(6-pirazinile).

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile, pirimidinile o pirazinile e l'eterociclile può essere sostituito, per esempio sostituito con:

a) un idrossiC_{1-4}alchile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con -CH_2OH;

b) un C_{1-4}alcossi, per esempio -OCH_3, -OCH_2CH_3. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-piridinile) sostituito in posizione 6 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(2-piridinile) sostituito in posizione 3 o 5 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 o 6 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 2, 4 o 5 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(6-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(5-pirazinile) sostituito in posizione 6 con -OCH_3, -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con -OCH_2CH_3, -$C(CH_3)_2$-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con -OCH_3-CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con -$OCH(CH_3)_2$;

c) un ciano. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con ciano, -CH_2-C≡C-(4-piridinile) sostituito in posizione 5 o 6 con ciano;

d) un -$NR^{14}R^{15}$. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con -NH_2, -CH_2-C≡C-(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con -NH_2, -CH_2-C≡C-(3-pirazinile) sostituito in posizione 6 con -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 5 con -$NHCH_3$,

e) un C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3 o -CH_2CH_3. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 3 o 4 con -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con-CH_2CH_3,

f) un C_{1-4}alchile, per esempio -CH_3 ed un -$NR^{14}R^{15}$, per esempio -NH_2. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con -CH_3 ed in posizione 4 con -NH_2;

g) uno alogeno, per esempio -Cl ed un -$NR^{14}R^{15}$, per esempio -NH_2. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con -NH_2 ed in posizione 4 con -Cl,

h) uno alogeno, per esempio -Br, -Cl o -F. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(2-pirazinile) sostituito in posizione 3 con -Cl, -CH_2-C≡C-(3-pirazinile) sostituito in posizione 5 con -Cl, -CH_2-C≡C-(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con -F, -CH_2-C≡C-(5-piridinile) sostituito in posizione 6 con -Br;

i) un -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 4 con -C(=O)-NH_2;

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

j) un C_{1-4}alchil-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(6-piridinile) sostituito in posizione 5 con CH_3-O-C(=O)-, -CH_2-C≡C-(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con CH_3-O-C(=O)-;

k) un aloC_{1-4}alchile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con -CF_3.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto ed un eteroatomo di zolfo, per esempio tiazolile. R^3 può rappresentare - CH_2-C≡C-(5-tiazolile).

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un fenile facoltativamente sostituito. R^3 può essere -CH_2-C≡C-(fenile). Il fenile può essere sostituito, per esempio con un C_{1-4}alcossi. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(fenile) dove il fenile è sostituito in posizione 5 con -OCH_3.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 4 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio azetidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con:

a) un idrossile ed un C_{1-4}alchil-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(3-azetidinile) sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- ed in posizione 3 con -OH;

b) un idrossile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(3-azetidinile) sostituito in posizione 3 con -OH.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 5 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con:

a) un idrossile ed un C_{1-4}alchil-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(3-pirrolidinile) sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- ed in posizione 3 con -OH;

b) un idrossile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(3-pirrolidinile) sostituito in posizione 3 con -OH.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piperidinile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-piperidinile). L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con:

a) un idrossile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-piperidinile) sostituito in posizione 4 con -OH;

b) un C_{1-4}alchil-O-C(=O)-. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-piperidinile) sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- .

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 5 termini saturo

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio tetraidrofuranile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con un idrossile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-tetraidrofuranile) sostituito in posizione 3 con -OH.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un eterociclo monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio tetraidropiranile. L'eterociclile può essere sostituito, per esempio con un idrossile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(4-tetraidropiranile) sostituito in posizione 4 con -OH.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un C_{3-8}cicloalchile, per esempio cicloesile.

R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-(cicloesile).

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile (per esempio -CH_2-C≡C-) sostituito con R^9, in cui R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti come definiti qui.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile (per esempio -CH_2-C≡C-) sostituito con R^9, in cui R^9 rappresenta un eterociclile monociclico o a ponte da 4 a 8 termini facoltativamente sostituito, per esempio R^9 rappresenta un azetidinile, un pirrolidinile, un imidazolile, un tiazolile, un piridinile, un pirimidinile, un pirazinile, un piperidinile, un tetraidrofuranile, un tetraidropiranile, o un 2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptanile facoltativamente sostituito.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile (per esempio -CH_2-C≡C-) sostituito con R^9, in cui R^9 rappresenta

- un eterociclile monociclico a 5 o a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito, per esempio imidazolile, tiazolile, piridinile, pirimidinile o pirazinile.
- un eterociclile monociclico a 4, 5, o 6 termini saturo facoltativamente sostituito, per esempio azetidinile, pirrolidinile, piperidinile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile.
- un gruppo eterociclile a ponte da 6 a 8 termini facoltativamente sostituito, per esempio 2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptanile.
- un C_{3-8}cicloalchile, per esempio cicloesile.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile (per esempio -CH_2-C≡C-) sostituito con R^9, in cui R^9 rappresenta

- un eterociclo monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente due eteroatomi di azoto, per esempio imidazolile,
- un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio piridinile,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

- un eterociclo monociclico a 6 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente uno o due eteroatomi di azoto, per esempio piridinile, pirimidinile o pirazinile

- un eterociclile monociclico a 5 termini aromatico facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto ed uno di zolfo, per esempio tiazolile,

- un eterociclo monociclico a 4 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio azetidinile,

- un eterociclo monociclico a 5 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di azoto, per esempio pirrolidinile,

- un eterociclo monociclico a 5 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio tetraidrofuranile,

- un eterociclo monociclico a 6 termini saturo facoltativamente sostituito contenente un eteroatomo di ossigeno, per esempio tetraidropiranile,

- un C_{3-8}cicloalchile, per esempio cicloesile o

- un gruppo eterociclile a ponte da 6 a 8 termini, per esempio 2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptanile.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un gruppo eterociclile a ponte da 6 a 8 termini facoltativamente sostituito, per esempio 2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptanile facoltativamente sostituito con -C(=O)-O-C_4alchile.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchilossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile. R^3 può rappresentare -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchenile. R^3 può rappresentare -CH_2-CH=CH_2.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile. R^3 può rappresentare -CH_2-C≡C-H. R^3 può rappresentare -$C(CH_3)_2$-C≡C-H.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta R^{13}.

In una forma di realizzazione quando R^3 rappresenta R^{13}, R^{13} rappresenta un eterociclo monociclico a 4 termini saturo contenente un eteroatomo di ossigeno. R^3 può rappresentare 3-ossetanile.

In un'altra forma di realizzazione quando R^3 rappresenta R^{13}, R^{13} rappresenta un C_{3-8}cicloalchile facoltativamente sostituito. Per esempio il C_{3-8}cicloalchile può essere sostituito con un $NR^{14}R^{15}$ dove uno di R^{14} ed R^{15} rappresenta idrogeno e l'altro rappresenta C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con idrossile, per esempio -$CH(CH_3)_2$. R^3 può rappresentare cicloesanile sostituito in posizione 4 con -NH-$CH(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, in cui R^9 è un eterociclile saturo sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è un eterociclile saturo che è facoltativamente sostituito, per esempio sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile. In una forma di realizzazione R^9 è piperazinile sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è piperidinile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile.

In una forma di realizzazione R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -P(=O)(OC_{1-6}alchile)$_2$. R^3 può rappresentare -CH_2CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)$_2$.

Marco Giovanni Mari
USBM-SPI-090

In una forma di realizzazione dell'invenzione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

In un'ulteriore forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

In un'ulteriore forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2NH_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile).

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CD_3O-, ed R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio R^3 può rappresentare $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 2 con $-NH_2$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH(CH_3)_2$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CD_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinile).

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH(CH_3)_2$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con $-R^9$, per esempio $-CH_2-C\equiv C$-(6-piridinile) sostituito in posizione 4 con $-CH_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, per esempio $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CHOHCF_3$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 4 e due R^2 rappresentano C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, e due R^2 rappresentano alogeno, per esempio F, ed R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$.

In una forma di realizzazione R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, ciascun R^{1a} rappresenta idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, ed R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2CH_2NH_2$.

In un'ulteriore forma di realizzazione il composto di formula (I) come definito qui viene scelto tra i seguenti composti o è uno dei seguenti composti:

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 84)

3-{4-[3-(4-{7-[(Ciclopropilmetil)(3,5-dimetossifenil)ammino]chinossalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)propil]piperazin-1-il}propan-1-olo o un suo sale con HCl (composto 130)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 4)

2-[4-(7-{(Ciclopropilmetil)[3-(2-idrossietossi)-5-metossifenil]ammino}chinossalin-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanolo o un suo sale con HCl (composto 131)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina (composto 300)

1-(3-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}propil)pirrolidin-2-one (composto 132)

(3S)-1-(2-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}etil)pirrolidin-3-carbonitrile (composto 133)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diammina (composto 5)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

2-(4-{7-[(3,S-Dimetossifenil){2-[(1-metiletil)ammino]etil}ammino]chinossalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetammide o un suo sale con HCl (composto 134)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etan-1,2-diammina o un suo sale con HCl (composto 135)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}etan-1,2-diammina o un suo sale con HCl (composto 136)

(2S)-3-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}propan-1,2-diolo (composto 98)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina o un suo sale con HCl (composto 137)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina (composto 99)

3-{(Ciclopropilmetil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-5-fluoro-N-metilbenzammide (composto 138)

1-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-3-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propan-2-olo (composto 139)

3-[(2-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}etil)ammino]propan-nitrile (composto 140)

4-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-2-metilbutan-2-olo (composto 141)

(2S)-1-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-3-[(2,2,2-trifluoroetil)ammino]propan-2-olo (composto 142)

N-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etil]-N-(3,5-dimetossifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina (composto 143)

4-(2-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}etil)piperazin-2-one (composto 144)

(2S)-1-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-3-[(1-metiletil)ammino]propan-2-olo o un suo sale con HCl (composto 145)

N-(3,5-Dimetossifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(pirazin-2-ilmetil)chinossalin-6-ammina (composto 146)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diammina o un suo sale con HCl (composto 147)

(2R*)-3-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-1,1,1-trifluoropropan-2-olo (stereochimica relativa) (composto 148)

(2S*)-3-{(3,5-Dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}-1,1,1-trifluoropropan-2-olo (stereochimica relativa) (composto 149);

un loro N-ossido, un loro sale farmaceuticamente accettabile o un loro solvato.

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

In un'ulteriore forma di realizzazione il composto di formula (I) come definito qui viene scelto tra i seguenti composti o è uno dei seguenti composti:

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diammina (composto 5)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 4)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 84)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diammina o un suo sale con HCl (composto 147)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina o un suo sale con HCl (composto 137)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}etan-1,2-diammina o un suo sale con HCl (composto 136)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etan-1,2-diammina o sale con HCl di questo (composto 135)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetossifenil){2-[(1-metiletil)ammino]etil}ammino]chinossalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetammide o un suo sale con HCl (composto 134)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina (composto 300);

un loro N-ossido, un loro sale farmaceuticamente accettabile o un loro solvato.

In un'ulteriore forma di realizzazione il composto di formula (I) come definito qui viene scelto tra i seguenti composti o è uno dei seguenti composti:

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diammina (composto 5)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 4)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 84);

un loro N-ossido, un loro sale farmaceuticamente accettabile o un loro solvato.

In un'ulteriore forma di realizzazione il composto di formula (I) come definito qui viene scelto tra i seguenti composti o è uno dei seguenti composti:

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]propan-1,3-diammina; (composto 93)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetossifenil){2-[(1-metiletil)ammino]etil}ammino]chinossalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)etanolo; (composto 691)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-(3-{1-[2-(metilsolfonil)etil]-1H-pirazol-4-il}chinossalin-6-il)etan-1,2-diammina; (composto 678)

N-(3,5-Dimetossifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-piridin-2-ilprop-2-in-1-il)chinossalin-6-ammina; (composto 691)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(3-metossipiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina; (composto 652)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

N-{3,5-bis[($^2H_3$)metilossi]fenil}-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]($^2H_4$)etan-1,2-diammina; (composto 618)

N-[3-(6-Amminopiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-N-(3,5-dimetossifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina; (composto 689)

N-(3,5-Dimetossifenil)-N-[3-(4-metossipirimidin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-ammina; (composto 688)

N-{3,5-bis[($^2H_3$)metilossi]fenil}-3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-N-(3-piridin-4-ilprop-2-in-1-il)chinossalin-6-ammina; (composto 653)

1-[(3,5-Dimetossifenil){3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}ammino]-3-metossipropan-2-olo; o il suo sale cloridrato; (composto 657)

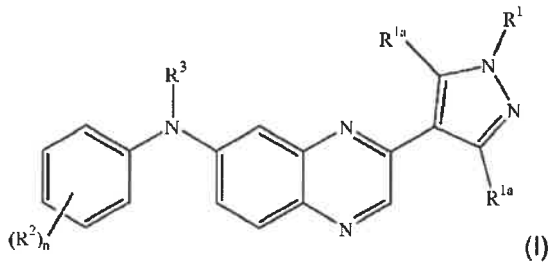
N-(3,5-Dimetossifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[3-(4-metilpiridin-2-il)prop-2-in-1-il]chinossalin-6-ammina; (composto 634)

3-[{3-[1-(3-amminopropil)-1H-pirazol-4-il]chinossalin-6-il}(3,5-dimetossifenil)ammino]-1,1,1-trifluoropropan-2-olo; o un suo enantiomero; (composto 660 e 661)

N-(2,6-Difluoro-3,5-dimetossifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]etan-1,2-diammina (composto 687);

un loro N-ossido, un loro sale farmaceuticamente accettabile o un loro solvato.

Secondo un aspetto della descrizione vengono qui forniti composti di formula (I):



(I)

compresa qualsiasi loro forma tautomerica o stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, o C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$;

ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con di(C_{1-4}alchil)ammino, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, C_{1-4}alcossi

Marco GiovanniMari
USBM - CPI-090

sostituito con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ e $-C(=O)-NR^7R^8$; oppure quando due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti essi possono essere presi insieme per formare un radicale di formula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ in cui R^{17} rappresenta idrogeno o fluoro e p rappresenta 1 o 2;

R^3 rappresenta C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, idrossiC_{2-6}alchinile, aloC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-O-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con ed R^9 e facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, $-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-S(=O)_2-NR^4R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)- o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}\text{alchile})_2$;

R^4 ed R^5 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini, facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$_6$alchile;

R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, i suddetti C_{3-6}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra =O, C_{1-4}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-4}alchile, ciano, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile sostituito con C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchil-C(=O)-, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, alogeno, aloC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alchile, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alcossi, -$S(=O)_2$-C_{1-4}alchile, -$S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, fenile facoltativamente sostituito con R^{16}, fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, un eterociclile monociclico aromatico a 5 o a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S in cui il suddetto eterociclile è facoltativamente sostituito con R^{16}; oppure quando due dei sostituenti di R^9 sono attaccati allo stesso atomo, essi possono essere presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S;

R^{10} ed R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, aloC_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossiC_{1-6}alchile, -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$Si(CH_3)_3$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, -$S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico saturo da 4 a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico sono facoltativamente sostituiti con 1, 2 o 3 sostituenti ciascuno scelto indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, o -$NR^{14}R^{15}$;

R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC_{1-4}alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra

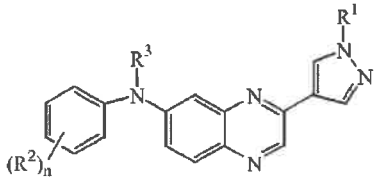
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino;

R^{16} rappresenta idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossi, $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

i loro N-ossidi, i loro sali farmaceuticamente accettabili o i loro solvati.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I^0):



(I^0)

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, o C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;

R^3 rappresenta C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossi, C_{1-6}alchile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-O-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, $-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, R^{13}, o C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-;

R^4 ed R^5 rappresentano indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-$aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-$

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico a 4, 5, 6 o 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico a 4, 5, 6 o 7 termini, facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con-$C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 ed R^8 rappresentano indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile;

R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile o un eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, arile o un eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 termini ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con da 1 a 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra =O, C_{1-4}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-4}alchile, ciano, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile sostituito con C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, C_{1-4}alchil-C(=O)-, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, alogeno, aloC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alchile, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alcossi, $-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, fenile facoltativamente sostituito con R^{16}, fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, un eterociclile monociclico aromatico a 5 o a 6 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S in cui il suddetto eterociclile è facoltativamente sostituito con R^{16}; oppure quando due dei sostituenti di R^9 sono attaccati allo stesso atomo, essi possono essere presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo a 4, 5, 6 o 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S;

R^{10} ed R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, aloC_{1-6}alchile,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossiC_{1-6}alchile, -C(=O)-aloC_{1-6}alchile, -C(=O)-idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -Si$(CH_3)_3$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

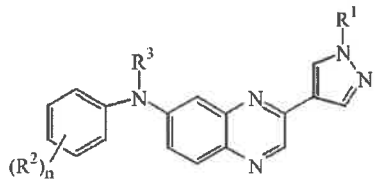
R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico da 4 a 6 termini saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico sono facoltativamente sostituiti con 1, 2 o 3 sostituenti ciascuno scelto indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, -(C=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, o -$NR^{14}R^{15}$;

R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC_{1-4}alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino;

R^{16} rappresenta idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossi, -$NR^{14}R^{15}$ o -C(=O)$NR^{14}R^{15}$;

e un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I^0):



(I^0)

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno,

C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3, -CD_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$,

C_{2-4}alchenile, per esempio -CH_2-CH=CH_2,

idrossiC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$, aloC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br,

C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, per esempio -$CH_2CH_2OCH_3$,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, per esempio $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, per esempio $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pirrolidin-1-ile), $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, per esempio $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$,

R^6, per esempio 4-piperidinile, 2-tetraidropiranile o 4-tetraidropiranile, 4-tetraidrofuranile, 3-azetidinile sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-S(=O)_2CH_3$, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con R^6, per esempio metile o etile ciascuno sostituito con 4-piperidinile, 4-piperazinile, 1-pirrolidinile o 4-tetraidropiranile; propile sostituito con morfolinile dove il morfolinile è legato al propile attraverso l'eteroatomo N; metile, etile o propile ciascuno sostituito con 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_3$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperidinile sostituito in posizione 1 con -OH, 1-piperidinile sostituito in posizione 1 con $-O-CH_3$; metile sostituito con 2-tiofenile sostituito in posizione 5 con cloro; metile sostituito con 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ed in posizione 4 con -OH,

C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, per esempio $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ile), $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ile) sostituito sull'atomo di azoto in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$(pirrolidin-1-ile) sostituito in posizione 3 con -OH, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, per esempio $-CH_2CHOHCH_2-$ sostituito con 1-piperidinile,

C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, per esempio $-CH_2Si(CH_3)_3$, o

cianoC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2CN$;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

idrossile,

alogeno, per esempio fluoro, cloro o bromo,

ciano,

C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$,

C_{2-4}alchenile, per esempio $-CH=CH_2$,

C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O-, CD_3O-,

idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$,

idrossiC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2OH$,

aloC_{1-4}alchile, per esempio $-CF_3$,

aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2F$, CHF_2O- o $-OCF_3$,

C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, per esempio 2-diossolanile,

C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, per esempio $-OCH_2C_3H_5$,

$-C(=O)-R^{13}$, per esempio -C(=O)-(1-pirrolidinile),

C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, per esempio $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, per esempio $-OCH_2CH_2NH_2$,

$-NR^7R^8$, per esempio $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$,

$-C(=O)-NR^7R^8$; per esempio $-C(=O)-NHCH_3$, oppure

due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti ed insieme per formare un radicale di formula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ in cui R^{17} rappresenta idrogeno e p rappresenta 1;

R^3 rappresenta

C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$,

idrossiC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CD_2CD_2OH$, $-CD_2CD_2CD_2OH$, o $-CH(CH_3)CH_2OH$,

idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CHOHCF_3$,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

aloC$_{1-6}$alchile, per esempio -$CH_2CH_2CH_2Cl$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$, -CH_2CH_2F o -CH_2CH_2I,

aloC$_{1-6}$alchile facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C$_{1-6}$alchile, per esempio -$CH_2CH(CF_3)$-O-C(=O)CH_3, idrossiC$_{2-6}$alchinile, per esempio -CH_2-C≡C-CH_2OH o -CH_2-C≡C-C$(CH_3)_2OH$,

C$_{1-6}$alchile sostituito con -C(=O)-C$_{1-6}$alchile, per esempio CH_3-C(=O)-CH_2-, $(CH_3)_2$CH-C(=O)-CH_2-,

C$_{1-6}$alcossiC$_{1-6}$alchile in cui ciascun C$_{1-6}$alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossi, per esempio -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

C$_{1-6}$alcossiC$_{1-6}$alchile in cui ciascun C$_{1-6}$alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile o con -O-C(=O)-C$_{1-6}$alchile, per esempio -CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3,

C$_{1-6}$alchile sostituito con R^9, per esempio

-CH_2-C_3H_5 o -$CH_2C_5H_9$,

C$_{1-6}$alchile sostituito con ciclopropile sostituito con -CH_2OH, CH_3CH_2-O-C(=O)-4-piridinile,

metile sostituito con 5-isossazolile che è sostituito in posizione 3 con -CH_3 o sostituito con 3-isossazolile che è sostituito in posizione 5 con -CH_3,

etile o propile sostituiti con 4-morfolinile, metile sostituito con 3-morfolinile, metile sostituito con 6-morfolinile,

etile o propile sostituiti con 4-morfolinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 6 con -CH_3,

metile sostituito con 2-morfolinile che è sostituito in posizione 4 con -CH_2-C_6H_5 metile sostituito con 3-morfolinile sostituito in posizione 5 con due -CH_3, metile sostituito con 6-morfolinile sostituito in posizione 4 con -$CH(CH_3)_2$, metile sostituito con 6-morfolinile sostituito in posizione 3 con =O ed in posizione 4 con -$CH(CH_3)_2$, metile sostituito con 2-morfolinile sostituito in posizione 4 con -CH_2-C_6H_5, metile sostituito con 2-tetraidrofuranile, 2-diossolano, ossido di etilene, 2-furanile, o 4-tetraidropiranile,

metile sostituito con 3-ossetanile che è sostituito in posizione 3 con -CH_3, metile sostituito con 3-ossetanile sostituito in posizione 3 con -$CH_2NHCH(CH_3)_2$,

metile sostituito con 3-piridinile o 2-pirazinile o propile sostituito con 4-piridinile

metile o propile sostituiti con 2-pirimidinile,

metile sostituito con 3-piridinile che è sostituito in posizione 6 con cloro o metile sostituito con 2-piridinile che è sostituito in posizione 6 con bromo, propile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 4 con -CH_3, propile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 3 con -OCH_3, metile sostituito con 2-piridinile sostituito in posizione 6 con -OCH_3, metile sostituito con 6-piridinile sostituito in posizione 2 con -CH_2NH_2, metile sostituito

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

con 6-piridinile sostituito in posizione 2 con -$NHCH_3$,

propile sostituito con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con -OCH_3, metile sostituito con 2-pirimidinile sostituito nelle posizioni 4 e 6 con -OCH_3, propile sostituito con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con -OH,

metile sostituito con 3-piperazinile,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con -$C(=O)-CH_3$, etile sostituito con 1-piperazinile sostituito in posizione 4 con -$CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$,

etile o propile sostituito con 1,2,3,6-tetraidropiridina,

C_{1-6}alchile sostituito con azetidinile,

propile sostituito con 1-azetidinile che è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro,

propile sostituito con 1-azetidinile che è sostituito in posizione 3 con un -OH, etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile o 2-pirrolidinile,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro o propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con un fluoro,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con -CH_2Cl,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -OH,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con =O,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -$S(=O)_2-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -NH_2,

etile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -$N(CH_3)_2$, propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -$NHCH_3$,

etile o propile sostituiti con a) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con -CH_3; b) 1-pirrolidinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 5 con -CH_3; o c) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con due -CH_3,

etile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con -C(=O)OH,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con -CH_2OH o con pirrolidinile che è sostituito con -$C(CH_3)_2OH$ o -CH_2CH_2OH,

propile sostituito con a) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con 1-piperidinile, o b) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con 4-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

morfolinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 6 con $-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -CN,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2CN$, o etile sostituito con 1-pirrolidinile sostituito in posizione 2 con $-CH_2CN$,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$,

metile o etile sostituito con a) 2-pirrolidinile che è sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o b) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $CH_3-O-C(=O)-$, metile sostituito con 3-pirrolidinile sostituito in posizione 1 con 2-piridinile sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$ o metile sostituito con 3-pirrolidinile sostituito in posizione 1 con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$,

metile, etile o propile sostituiti con 4-piperidinile o 1-piperidinile,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con due atomi di fluoro,

metile o etile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con un -OH o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con un -OH,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 o in posizione 4 con $-NH_2$,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-N(CH_3)_2$,

metile, etile o propile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, b) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 2 e 6 con $-CH_3$, c) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $-CH(CH_3)_2$, d) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$, e) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 e 5 con $-CH_3$,

etile sostituito con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2CH_2OH$, c) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2OH$,

etile o propile sostituiti con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 con -CN,

metile o etile sostituito con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $CH_3CH_2-O-C(=O)-$, o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metile sostituito con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con -OH ed in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metile sostituito con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$ e in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metile o etile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$ o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$,

propile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CF_3$,

Marco Giovanni Mari
USBM GPI-090

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 con $-C(=O)-NH_2$, etile o propile sostituiti con 1-piperidinile sostituito in posizione 2 con $-C(=O)-NH_2$, etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con =O o propile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 2 con =O,

etile sostituito con 1-piperidinile sostituito in posizione 4 con $-CH_2NH_2$,

metile sostituito con 4-piperidinile sostituito in posizione 1 con 2-pirimidinile sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$,

etile, propile o butile sostituiti con isoindol-1,3-dione, $-CH(CH_3)CH_2-$ sostituito con isoindolil-1,3,-dione,

etile sostituito con 2-ossa-6-aza-spiro[3.3.]eptano,

etile sostituito con 1,4-diossa-8-aza-spiro[4.5]decano,

metile sostituito con 2-tiofenile,

metile sostituito con 2-tiofenile che è sostituito in posizione 5 con cloro,

metile sostituito con 4-tiazolile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 1-piperazinile,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $CH_3-C(=O)-$,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2CH_2OH$,

etile o propile sostituito con a) 1-piperazinile che è sostituito nelle posizioni 3 e 5 con $-CH_3$ o b) 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_3$,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 3 con =O,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-C(=O)-C_3H_5$,

metile sostituito con 2-piperazinile sostituito in posizione 1 e 4 con metilfenile in cui il fenile è sostituito in posizione 4 con CH_3O-, etile sostituito con 5-tetrazolile,

metile sostituito con a) 2-(1,3,4-ossadiazoile) che è sostituito in posizione 5 con $-NH_2$ o b) 2-(1,3,4-ossadiazolile) che è sostituito in posizione 5 con $-NH-CH_2CH_2OH$,

metile, etile o propile sostituiti con 1-pirazolile o 2-imidazolile, metile sostituito con 3-pirazolile o 5-pirazolile,

metile, etile o propile sostituiti con a) 1-imidazolile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, b) 3-pirazolile che è sostituito nelle posizioni 1 e 5 con $-CH_3$, c) 1-imidazolile che è sostituito nelle posizioni 2 e 5 con $-CH_3$, d) 1-imidazolile che è sostituito nelle posizioni 2 e 4 con $-CH_3$, e) 2-imidazolile

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

che è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$ o f) 2-imidazolile che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_3$, metile sostituito con 2-imidazolile sostituito in posizione 5 con $-CH_3$

etile sostituito con 1-pirazolile sostituito in posizione 3 con $-CH_3$

metile sostituito con 4-pirazolile sostituito in posizione 1 con $-CH_3$metile sostituito con 2-imidazolile sostituito in posizione 3 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ e in posizione 5 con $-CH_3$, metile sostituito con 5-pirazolile sostituito in posizione 2 con 2-tetraidropirano, o metile sostituito con 3-pirazolile sostituito in posizione 1 con 2-tetraidropirano metile sostituito con 2-imidazolile che è sostituito in posizione 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile),

metile sostituito con a) 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_2OH$ o b) 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2OH$,

metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$,

etile sostituito con 1-(1,2,4-triazolile),

etile o propile sostituiti con 1-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 2-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 3-ossazolidinile che è sostituito in posizione 2 con =O, metile sostituito con 5-ossazolidinile sostituito in posizione 2 con =O, metile sostituito con 5-ossazolidinile sostituito in posizione 2 con =O ed in posizione 3 con $-CH(CH_3)_2$,

propile sostituito con 4-tiomorfolinile che è sostituito in posizione 1 con due gruppi =O,

etile sostituito con 1-omopiperazinile,

etile sostituito con omomorfolinile,

$-CH_2-C_6H_5$,

metile sostituito con fenile che è sostituito in posizione 2, 3 o 4 con cloro, cianoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, $-CD_2-CD_2-$

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

CD_2-$NHCH_2CF_3$, -CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3,

-CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_2CH_3 o -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$,

-CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ o -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$,

-$CH_2CH_2CH_2NH$-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3 o -CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3, -CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5,

-CH_2CH_2NH-C(=O)-(piperidin-3-il) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con -CH_3,

-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$,

-$CH_2CH_2NHC_3H_5$, -$CH_2CH_2NHC_5H_9$ o -CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-CH_2CH_2NH-(piperidin-4-ile) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con -$S(=O)_2NH_2$,

-$CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, -$CH_2CH_2NHCH_2$-(tetraidrofuran-2-ile), -$CH_2CH_2NHCH_2$-(piridin-6-ile),

-$CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3 o -$CH_2CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3;

-$CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$,

-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2$-C_6H_5,

uno di R^{10} ed R^{11} rappresenta -$CH(CH_3)_2$ e l'altro rappresenta -CH_2-C_6H_5 in cui

il fenile è sostituito in posizione 4 con -NH_2, -$CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$,

-$CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ o -$CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$,

-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)$-OCH_3,

-CH_2CH_2NH-OCH_3, o

-$CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$;

-$CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, per esempio -$CH_2CHOHCH_2NH_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o -$CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$, -$CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)$-C(=O)$CH_2Cl$,

C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, per esempio -$CH_2CHFCH_2NH_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, per esempio -CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3 o -CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3, -$CH(CH_3)$C(=O)-O-CH_2CH_3,

C_{1-6}alchile (per esempio metile) sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, per esempio -CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3,

C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, per esempio -CH_2-C(=O)NH_2, -CH_2-C(=O)$NHCH_3$, -CH_2C(=O)$NHCH(CH_3)_2$ o -

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pirrolidin-1-ile) o $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imidazol-2-ile), $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$ $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-2-ile) in cui il piridin-2-ile è sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-il) in cui il piridin-6-ile è sostituito in posizione 4 con $-CH_3$ o $-CH_2C(=O)NH-$(pirimidin-2-ile) in cui il pirimidin-2-ile è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-3-ile), $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-ile) o $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-4-ile),

C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, per esempio $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$, C_{1-6}alchile sostituito con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, per esempio $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o - $CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con $-O-C(=O)-C_{1-6}$alchile, R^9 rappresenta 1H-pirrolo[3,2-b]piridinile, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridinile o furo[3,2-b]piridinile,

C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, per esempio

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile,

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro,

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con un gruppo ciano,

propile sostituito con -OH e 4-morfolinile,

propile sostituito con -OH e 1-piperidinile,

propile sostituito con -OH e 2-(1,2,4-triazolile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$, propile sostituito con -OH e 1-imidazolile sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, propile sostituito con -OH e isoindol-1,3-dione,

$-C_{1-6}$alchil-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, per esempio $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$, $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$ o $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, per esempio $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, per esempio $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, per esempio

$-CH_2C(=O)NH_2$,

$-CH_2C(=O)NHCH_3$,

$-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pirrolidin-1-ile) o $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imidazol-2-ile), $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^9$, per esempio $-CH_2C(=O)-R^9$ ed R^9 è 1-pirrolidinile, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, per esempio $-CH_2CH=CH-$(2-pirimidinile), $-CH_2CH=CH-$(2-pirimidinile) in cui il 2-pirimidinile è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$, $-CH_2CH=CH-$(2-piridinile) in cui il 2-piridinile è sostituito in posizione 4 con $-CH_3$ o $-CH_2CH=CH-$(2-piridinile) in cui il 2-piridinile è sostituito in posizione 3 con $-OCH_3$,

C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, per esempio

$-CH_2-C\equiv C-$(2-imidazolile) in cui il 2-imidazolile è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$ o $-CH_2-C\equiv C-$(5-imidazolile) in cui il 5-imidazolile è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinile), $-CH_2-C\equiv C-$(3-piridinile), $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile), $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile), $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirazinile), $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con $-CH_2OH$, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinile) sostituito in posizione 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 o 5 con $-OCH_3$,

$-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 o 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 2, 4 o 5 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(5-pirazinile) sostituito in posizione 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con $-OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con $-OCH(CH_3)_2$; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con ciano, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinile) sostituito in posizione 5 o 6 con ciano; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 2 o 4 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinile) sostituito in posizione 6 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 5 con $-NHCH_3$,

$-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 3 o 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con $-CH_2CH_3$,

$-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con $-CH_3$ ed in posizione 4 con $-NH_2$,

$-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinile) sostituito in posizione 2 con $-NH_2$ ed in posizione 4 con -Cl,

$-CH_2-C\equiv C-$(2-pirazinile) sostituito in posizione 3 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinile) sostituito in posizione 5 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con -F, $-CH_2-C\equiv C-$(5-piridinile) sostituito in posizione 6 con -Br;

$-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 4 con $-C(=O)-NH_2$;

$-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinile) sostituito in posizione 5 con $CH_3-O-C(=O)-$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinile) sostituito in posizione 6 con $CH_3-O-C(=O)-$;

$-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinile) sostituito in posizione 3 con $-CF_3$,

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

-CH_2-C≡C-(5-tiazolile),

-CH_2-C≡C-(fenile),

-CH_2-C≡C-(fenile) dove il fenile è sostituito in posizione 5 con -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(3-azetidinile) sostituito in posizione 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)- ed in posizione 3 con -OH,

-CH_2-C≡C-(3-azetidinile) sostituito in posizione 3 con -OH,

-CH_2-C≡C-(3-pirrolidinile) sostituito in posizione 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)- ed in posizione 3 con -OH,

-CH_2-C≡C-(3-pirrolidinile) sostituito in posizione 3 con -OH,

-CH_2-C≡C-(4-piperidinile),

-CH_2-C≡C-(4-piperidinile) sostituito in posizione 4 con -OH,

-CH_2-C≡C-(4-piperidinile) sostituito in posizione 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-,

-CH_2-C≡C-(4-tetraidrofuranile) sostituito in posizione 3 con -OH,

-CH_2-C≡C-(4-tetraidropiranile) sostituito in posizione 4 con -OH,

-CH_2-C≡C-(cicloesile),

C_{1-6}alchile sostituito con R^9, R^9 rappresenta un gruppo eterociclile a ponte da 6 a 8 termini, per esempio 2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptanile facoltativamente sostituito con -C(=O)-O-C_4alchile, C_{1-6}alchilossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, per esempio -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

C_{2-6}alchenile, per esempio -CH_2-CH=CH_2,

C_{2-6}alchinile, per esempio -CH_2-C≡C-H o -$C(CH_3)_2$-C≡C-H,

C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, per esempio -CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3, o

R^{13}, per esempio 3-ossetanile, cicloesanile sostituito in posizione 4 con -NH-$CH(CH_3)_2$,

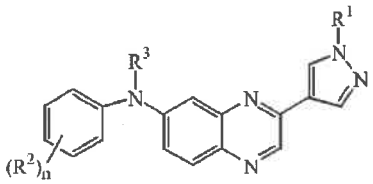
C_{1-6}alchile sostituito con R^9, in cui R^9 è un eterociclile saturo sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è un eterociclile saturo che è facoltativamente sostituito, per esempio sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile. In una forma di realizzazione R^9 è piperazinile sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è piperidinile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile,

C_{1-6}alchile sostituito con R^9, in cui R^9 è un eterociclile saturo sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è un eterociclile saturo che è facoltativamente sostituito, per esempio sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile. In una forma di realizzazione R^9 è piperazinile sostituito con R^{13}, in cui R^{13} è piperidinile sostituito

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

con -C(=O)-C_{1-6}alchile.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I^0):



(I^0)

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, o 3;

R^1 rappresenta idrogeno,

C_{1-6}alchile, per esempio -CH_3, -CD_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$,

C_{2-4}alchenile, per esempio -CH_2-CH=CH_2,

idrossiC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$, aloC_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br,

C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, per esempio -$CH_2CH_2OCH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, per esempio -$CH_2CH_2NH_2$ o -$CH_2CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-NR^4R^5, per esempio -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2C(=O)NHCH_3$ o -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$ -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o -$CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, -$CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2$-C(=O)-NH-$CH_2$-$CH_2$-(pirrolidin-1-ile), -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, -S(=O)$_2$-$C_{1-6}$alchile, per esempio -S(=O)$_2$-CH_3,

-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, per esempio -S(=O)$_2$-$N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2S(=O)$_2$-CH_3, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, per esempio -$CH_2CH_2NHS(=O)_2$-CH_3,

R^6, per esempio 2-tetraidropiranile, 3-azetidinile sostituito in posizione 1 con -CH_2CH_2OH, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con -S(=O)$_2$$CH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con R^6, per esempio metile o etile ciascuno sostituito con 4-piperidinile, 4-piperazinile, 1-pirrolidinile o 4-tetraidropiranile; propile sostituito con morfolinile dove il morfolinile è legato al propile attraverso l'eteroatomo N; metile, etile o propile ciascuno sostituito con 4-

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_3$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinile sostituito sull'atomo di azoto con $-CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperidinile sostituito in posizione 1 con -OH, 1-piperidinile sostituito in posizione 1 con $-O-CH_3$; metile sostituito con 2-tiofenile sostituito in posizione 5 con cloro; metile sostituito con 4-piperidinile sostituito sull'atomo di azoto con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- ed in posizione 4 con -OH,

C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, per esempio $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-ile), $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-ile) sostituito sull'atomo di azoto in posizione 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-, $-CH_2$-C(=O)-(pirrolidin-1-ile) sostituito in posizione 3 con -OH,

idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, per esempio $-CH_2CHOHCH_2$- sostituito con 1-piperidinile; o

C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, per esempio $-CH_2Si(CH_3)_3$;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra

alogeno, per esempio fluoro, cloro o bromo,

ciano,

C_{1-4}alchile, per esempio $-CH_3$,

C_{2-4}alchenile, per esempio $-CH=CH_2$,

C_{1-4}alcossi, per esempio CH_3O-, $(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, CD_3O-,

idrossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2OH$,

idrossiC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2OH$,

aloC_{1-4}alcossi, per esempio $-OCH_2CH_2F$ o CHF_2O-,

C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, per esempio 2-diossolanile,

C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, per esempio $-OCH_2C_3H_5$,

$-C(=O)-R^{13}$, per esempio -C(=O)-(1-pirrolidinile),

C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, per esempio $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, per esempio $-OCH_2CH_2NH_2$, $-NR^7R^8$, per esempio $-NHCH_3$, o

$-C(=O)-NR^7R^8$; per esempio $-C(=O)-NHCH_3$;

Marco Giovanni Mari
USBM CRL-090

R^3 rappresenta

C_{1-6}alchile, per esempio $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$,

idrossiC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

idrossialoC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CHOHCF_3$,

aloC_{1-6}alchile, per esempio $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$,

C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, per esempio $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$,

C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossi, per esempio $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con R^9, per esempio

$-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$,

C_{1-6}alchile sostituito con ciclopropile sostituito con $-CH_2OH$ o $CH_3CH_2-O-C(=O)-$

metile sostituito con 5-isossazolile che è sostituito in posizione 3 con $-CH_3$ o sostituito con 3-isossazolile che è sostituito in posizione 5 con $-CH_3$, 3

etile o propile sostituiti con 4-morfolinile

etile o propile sostituiti con 4-morfolinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 6 con $-CH_3$

metile sostituito con 2-morfolinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2-C_6H_5$

metile sostituito con 2-tetraidrofuranile, 2-diossolano, ossido di etilene, 2-furanile, o 4-tetraidropiranile,

metile sostituito con 3-ossetanile che è sostituito in posizione 3 con $-CH_3$.

metile sostituito con 3-piridinile o 2-pirazinile,

metile sostituito con 3-piridinile che è sostituito in posizione 6 con cloro o metile sostituito con 2-piridinile che è sostituito in posizione 6 con bromo,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $-C(=O)-CH_3$,

etile o propile sostituito con 1,2,3,6-tetraidropiridina,

C_{1-6}alchile sostituito con azetidinile,

propile sostituito con 1-azetidinile che è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro, propile sostituito con 1-azetidinile che è sostituito in posizione 3 con un -OH,

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile o 2-pirrolidinile,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro o propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con un atomo di fluoro,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2Cl$,

etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -OH,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con =O,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con $-S(=O)_2-CH_3$,

etile o propile sostituiti con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con $-NH_2$, etile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con $-N(CH_3)_2$, propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con $-NHCH_3$,

etile o propile sostituiti con a) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$; b) 1-pirrolidinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 5 con $-CH_3$; o c) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con due $-CH_3$,

etile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-C(=O)OH$,

etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2OH$ o con pirrolidinile che è sostituito con $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$,

propile sostituito con a) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con 1-piperidinile, o b) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con 4-morfolinile che è sostituito nelle posizioni 2 e 6 con $-CH_3$,

etile o propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 3 con -CN, propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2CN$,

propile sostituito con 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$,

metile o etile sostituiti con a) 2-pirrolidinile che è sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o b) 1-pirrolidinile che è sostituito in posizione 2 con $CH_3-O-C(=O)-$,

metile, etile o propile sostituiti con 4-piperidinile o 1-piperidinile,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con due atomi di fluoro,

metile o etile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con un -OH o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con un -OH,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 o in posizione 4 con $-NH_2$,

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-N(CH_3)_2$,

metile, etile o propile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, b) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 2 e 6 con $-CH_3$, c) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $-CH(CH_3)_2$, d) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$, e) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 e 5 con $-CH_3$,

etile sostituito con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2CH_2OH$, c) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2OH$,

etile o propile sostituiti con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 con -CN,

metile o etile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con CH_3CH_2-O-C(=O)-, o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(-O)-,

metile sostituito con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con -OH ed in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-,

metile sostituito con 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$ ed in posizione 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-,

metile o etile sostituiti con a) 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$ o b) 4-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-OCH_3$,

propile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 4 con $-CF_3$,

etile sostituito con 1-piperidinile che è sostituito in posizione 3 con $-C(=O)-NH_2$,

etile, propile o butile sostituiti con isoindol-1,3-dione,

etile sostituito con 2-ossa-6-aza-spiro[3.3.]eptano,

etile sostituito con 1,4-diossa-8-aza-spiro[4.5]decano,

metile sostituito con 2-tiofenile,

metile sostituito con 2-tiofenile che è sostituito in posizione 5 con cloro, metile sostituito con 4-tiazolile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$,

etile o propile sostituito con 1-piperazinile,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con CH_3-C(=O)-,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_2CH_2OH$,

etile o propile sostituiti con a) 1-piperazinile che è sostituito nelle posizioni 3 e 5 con $-CH_3$ o b) 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-CH_3$,

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 3 con =O,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

etile sostituito con 1-piperazinile che è sostituito in posizione 4 con $-C(=O)-C_3H_5$,

etile sostituito con 5-tetrazolile,

metile sostituito con a) 2-(1,3,4-ossadiazoile) che è sostituito in posizione 5 con $-NH_2$ o b) 2-(1,3,4-ossadiazoile) che è sostituito in posizione 5 con-$NH-CH_2CH_2OH$,

metile, etile o propile sostituito con 1-pirazolile o 2-imidazoile,

metile, etile o propile sostituiti con a) 1-imidazolile che è sostituito in posizione 2 con $-CH_3$, b) 3-pirazolile che è sostituito in posizione 1 e 5 con -CH_3, c) 1-imidazolile che è sostituito nelle posizioni 2 e 5 con $-CH_3$, d) 1-imidazolile che è sostituito nelle posizioni 2 e 4 con $-CH_3$, e) 2-imidazolile che è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$ o f) 2-imidazolile che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_3$, metile sostituito con 2-imidazolile che è sostituito in posizione 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile),

metile sostituito con a) 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2CH_2OH$ o b) 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 2 con $-CH_2OH$,

metile sostituito con 4-(1,2,3-triazolile) che è sostituito in posizione 1 con $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$,

etile o propile sostituiti con 3-ossazolidinile che è sostituito in posizione 2 con =O,

propile sostituito con 4-tiomorfolinile che è sostituito in posizione 1 con due gruppi =O,

etile sostituito con 1-omopiperazinile,

$-CH_2-C_6H_5$,

metile sostituito con fenile che è sostituito nelle posizioni 2, 3 o 4 con cloro,

C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{10}R^{11}$, per esempio $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5-CH_2CH_2NH-C(=O)$-(piperidin-3-ile) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con $-CH_3$; $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ $-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ o $-CH_2CH_2NH$-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ile), $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2$-(tetraidrofuran-2-ile), $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ o -

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$CH_2CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3, -$CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2$-C_6H_5, -CH_2CH_2NH-(piperidin-4-ile) dove il piperidinile è sostituito in posizione 1 con -$S(=O)_2NH_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, per esempio -$CH_2CHOHCH_2NH_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o -$CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$,

C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, per esempio -$CH_2CHFCH_2NH_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-O-C_{1-6}alchile, per esempio CH_2-$C(=O)$-O-CH_2CH_3 o -CH_2CH_2-$C(=O)$-O-CH_2CH_3,

C_{1-6}alchile sostituito con -O-$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, per esempio -CH_2-$C(=O)NH_2$, -CH_2-$C(=O)NHCH_3$, -CH_2-$C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$, -CH_2-$C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pirrolidin-1-ile) o -CH_2-$C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-ile), -CH_2-$C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$, -CH_2-$C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, per esempio -$CH_2C(=O)OH$ o -$CH_2CH_2C(=O)OH$, C_{1-6}alchile sostituito con -O-$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, per esempio -CH_2CH_2-O-$C(=O)$-$NHCH_3$, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alchile, per esempio -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$ o -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_2CH_3,

C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, per esempio -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ o -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alchile sostituito con idrossile ed R^9, per esempio

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile,

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con due atomi di fluoro,

propile sostituito con -OH e 1-pirrolidinile dove l'1-pirrolidinile è sostituito in posizione 3 con un gruppo ciano,

propile sostituito con -OH e 4-morfolinile,

propile sostituito con -OH e 1-piperidinile,

propile sostituito con -OH e isoindol-1,3-dione,

-C_{1-6}alchil-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, per esempio -$CH_2C(CH_3)$=N-O-H, -$CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H o -$CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H

C_{1-6}alchile sostituito con -$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, per esempio

-$CH_2C(=O)NH_2$,

-$CH_2C(=O)NHCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pirrolidin-1-ile) o -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-ile), -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$, -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$,

Marco Giovanni Mari
USBM-SPI-090

C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^9, per esempio -CH_2C(=O)-R^9 ed R^9 è 1-pirrolidinile, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, per esempio -CH_2-C≡C-(2-imidazolile) in cui il 2-imidazolile è sostituito in posizione 1 con -CH_3 o -CH_2-C≡C-(5-imidazolile) in cui il 5-imidazolile è sostituito in posizione 1 con -CH_3,

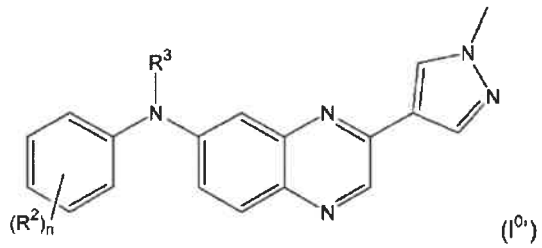
C_{2-6}alchenile, per esempio -CH_2-CH=CH_2,

C_{2-6}alchinile, per esempio -CH_2-C≡C-H,

C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, per esempio -CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3, o

R^{13}.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) o di formula (I^0) è un composto di formula ($I^{0'}$):

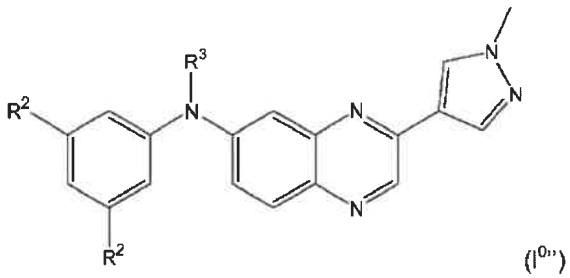


($I^{0'}$)

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

e un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato, in cui n, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) o di formula (I^0) è un composto di formula ($I^{0''}$)



($I^{0''}$)

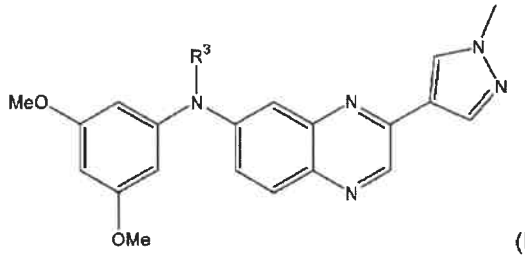
compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

e un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato,

in cui R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) o di formula (I^0) è un composto di formula ($I^{0'''}$)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



($I^{0'''}$)

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

ed un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato, in cui R^3 è come definito qui.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula ($I^{0'''}$) in cui R^3 è come definito in qualsiasi delle forme di realizzazione sopra, in particolare come definito da pagina 86 riga 20 a pagina 92 riga 17.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto in cui un R^{1a} viene scelto tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro; e l'altro R^{1a} viene scelto tra C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro; ed in cui n, R^1, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto in cui ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro; e l'altro R^{1a} viene scelto tra C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro; ed in cui n, R^1, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

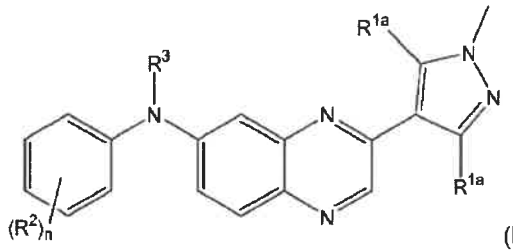
In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto in cui ciascun R^{1a} è idrogeno; ed in cui n, R^1, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione ogni gruppo alchile all'interno della definizione di R^3 è un gruppo C_{1-4}alchile.

In una forma di realizzazione ogni gruppo alchile all'interno della definizione di R^3 è un gruppo C_{1-6}alchile lineare, in particolare un gruppo lineare C_{1-4}alchile.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto di formula (I'):

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

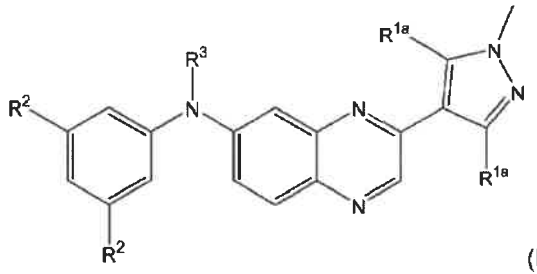


(I')

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

ed un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato, in cui n, R^{1a}, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto di formula (I")

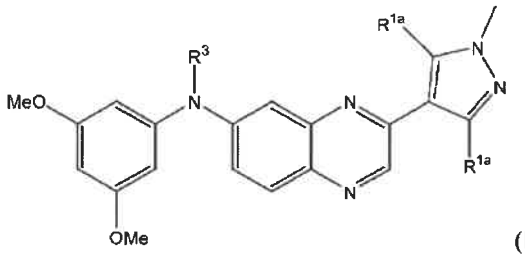


(I")

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

ed un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato, in cui R^{1a}, R^2 ed R^3 sono come definiti qui.

In una forma di realizzazione il composto di formula (I) è un composto di formula (I"')



(I"')

compresa qualsiasi sua forma stereochimicamente isomerica;

ed un suo N-ossido, un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato, in cui R^{1a} ed R^3 sono definiti come qui.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I), (I'), (I"), (I"'), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$) in cui ogni gruppo alchile all'interno della definizione di R^3 è un gruppo C_{1-6}alchile lineare. In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I), (I'), (I"), (I"'), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$) in cui ogni gruppo alchile all'interno della definizione di R^3 è un gruppo C_{1-4}alchile. In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto di formula (I), (I'), (I"), (I"'), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$) in cui ogni gruppo alchile all'interno della definizione di R^3 è un gruppo lineare C_{1-4}alchile.

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

A scanso di equivoci, si deve intendere che ciascuna preferenza, ciascuna forma di realizzazione e ciascun esempio generali e specifici per un sostituente possono essere combinati con ciascuna preferenza, ciascuna forma di realizzazione e ciascun esempio generali e specifici per uno o più, preferibilmente tutti, gli altri sostituenti come definiti qui e che tutte tali forme di realizzazione sono comprese da questa domanda.

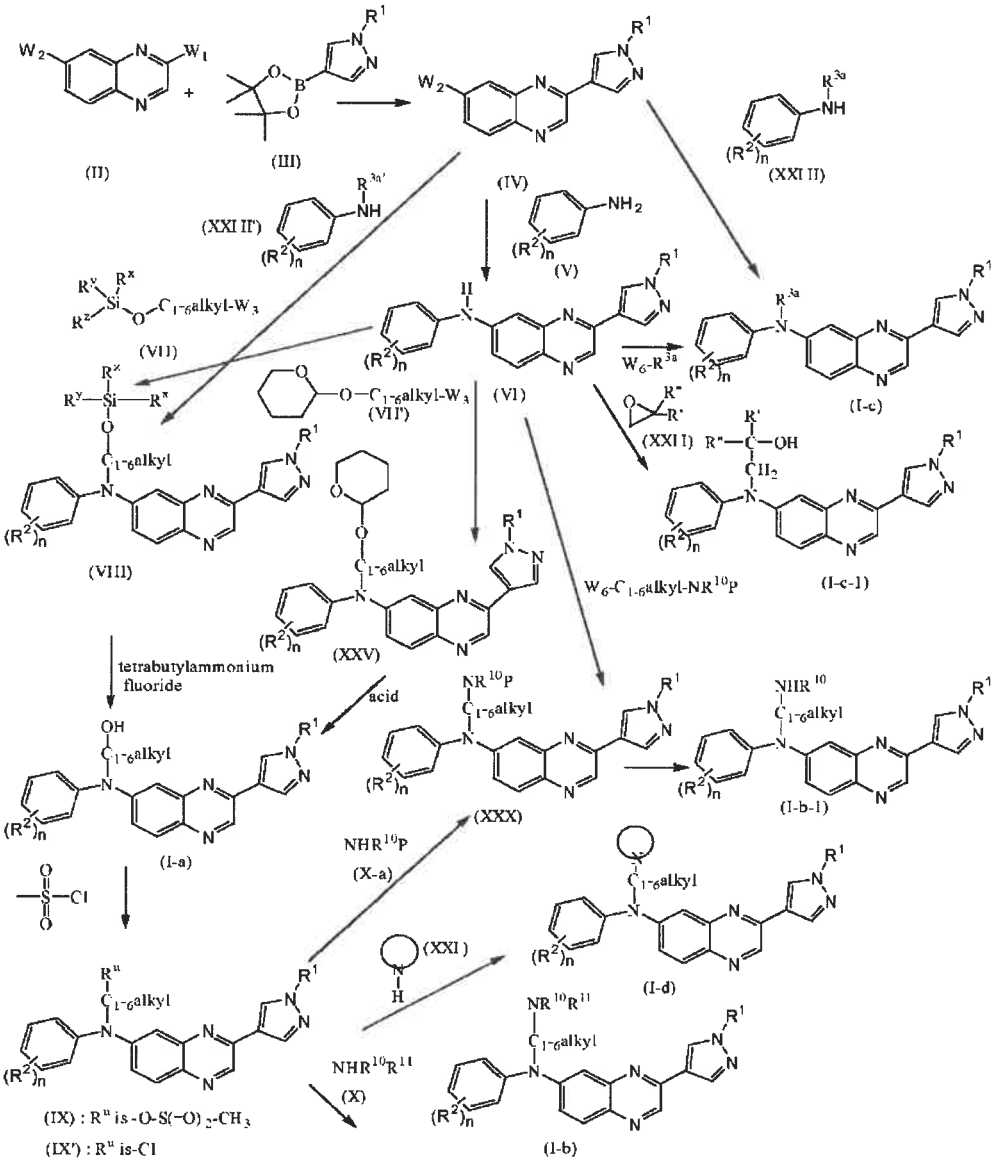
Metodi per la preparazione dei composti di Formula (I)

In questa sezione, come in tutte le altre sezioni di questa domanda a meno che il contesto indichi diversamente, i riferimenti alla formula (I) includono anche tutti gli altri sottogruppi ed esempi di questa come definito qui.

In generale, i composti di formula (I) possono essere preparati secondo il seguente Schema di reazione 1.

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

Scheme 1



["Scheme 1" = Schema 1

"C_{1-6}alkyl-W_3" = C_{1-6}alchile-W_3

"C_{1-6}alkyl = C_{1-6}alchile

"W_6-C_{1-6}alkyl-$NR^{10}P$" = W_6-C_{1-6}alchile-$NR^{10}P$

"tetrabutylammonium fluoride" = fluoruro di tetrabutilammonio

"acid" = acido

Marco Giovanni Mari
USBM 8PI090

"R^u is -O-S(-O)$_2$-CH_3" = R^u è -O-S(-O)$_2$-CH_3

"R^u is -Cl" = R^u è -Cl]

Nello schema 1, un intermedio di formula (IV) viene preparato facendo reagire un intermedio di formula (II) in cui W_1 e W_2, rappresentano ciascuno indipendentemente un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio cloro o bromo e simili, con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o acetato di palladio(II), una base adatta, quale per esempio carbonato di sodio, un ligando adatto, quale per esempio trifenilfosfina, ed un solvente adatto o una miscela di solventi, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole ed acqua. Un intermedio di formula (II) in cui W_1 è cloro e W_2 è bromo può essere preparato facendo reagire 7-bromo-2(1H)-chinossalinone con ossicloruro di fosforo, o in alternativa con cloruro di tionile ed N,N-dimetilformammide in un solvente adatto, quale, per esempio, toluene. Un intermedio di formula (IV) può essere preparato anche facendo reagire 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina con un intermedio W_{10}-R^1 in cui W_{10} rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili. Un intermedio di formula (IV) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto può essere preparato secondo lo stesso protocollo ma in cui 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina viene fatta reagire con un intermedio W_{10}-R^1-P in cui P rappresenta un gruppo protettivo adatto, quale per esempio -C(=O)-O-C(CH_3)$_3$. L'intermedio di formula (IV) viene quindi fatto ulteriormente reagire in un passaggio successivo con un intermedio di formula (V) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), una base adatta, quale tert-butossido di sodio o Cs_2CO_3, un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], ed un solvente adatto o una miscela di solventi, quale per esempio diossano o dimetiletere di etilenglicole ed acqua, risultando in un intermedio di formula (VI). Il suddetto intermedio di formula (VI) può quindi essere fatto reagire con un intermedio di formula (VII) in cui W_3 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo, ed in cui R^x ed R^y rappresentano C_{1-4}alchile, ed R^z rappresenta C_{1-4}alchile o fenile, per esempio R^x ed R^y rappresentano CH_3 ed R^z rappresenta C(CH_3)$_3$ o fenile, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide, risultando in un intermedio di formula (VIII). Intermedi di formula (VIII) o intermedi di formula (VIII) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto possono essere preparati anche facendo reagire un intermedio di formula (IV) o un intermedio di formula (IV) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto con un intermedio di formula (XXIII') in cui $R^{3a'}$ rappresenta -C_{1-6}alchil-O-Si(R^x)(R^y)(R^z) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), un ligando adatto, quale per esempio -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico, una base adatta, quale per esempio Cs_2CO_3, ed un solvente adatto, quale per esempio 1,2-dimetossietano. Gli intermedi di formula (VIII) possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta -C_{1-6}alchil-OH, essendo i suddetti composti rappresentati dalla

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

formula (I-a) o composti di formula (I-a) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto, mediante reazione con fluoruro di tetrabutilammonio in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. Questo tipo di reazione può essere condotto anche in presenza di un acido adatto, quale per esempio acido acetico o HCl, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano o diossano. In alternativa, un intermedio di formula (VI) può reagire con un intermedio di formula (VII') in cui W_3 rappresenta un gruppo uscente adatto, come per esempio alo, per esempio bromo e simili, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide, risultando in un intermedio di formula (XXV) che può quindi essere deprotetto in presenza di un acido adatto, quale per esempio HCl, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo o isopropanolo, a dare un composto di formula (I-a). I composti di formula (I-a) o composti di formula (I-a) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto possono essere fatti reagire con cloruro di metansolfonile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, diisopropiletanammina o N,N-dimetil-4-amminopiridina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano o tetraidrofurano, per risultare in un intermedio di formula (IX) (derivato mesilato) o in un intermedio di formula (IX') (derivato cloruro) o in intermedi di formula (IX) o (IX') in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto. Gli intermedi di formula (IX) o (IX') possono quindi essere fatti reagire con un intermedio di formula (X) a dare un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta $C_{1\text{-}6}$alchile sostituito con $NR^{10}R^{11}$, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-b) o composti di formula (I-b) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto. Questa reazione può essere facoltativamente eseguita in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, K_2CO_3, Na_2CO_3 o idruro di sodio e facoltativamente di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile, tetraidrofurano, diossano, N,N-dimetilformammide, 1-metil-pirrolidinone, un alcol adatto, per esempio 1-butanolo e simili. Questo tipo di reazione può essere condotto anche con un sale adatto dell'intermedio di formula (X), per esempio sale con HCl dell'intermedio di formula (X), o può essere eseguita in presenza di ioduro di potassio. In questo modo possono essere ottenuti composti in cui R^3 rappresenta iodo$C_{1\text{-}6}$alchile. I composti di formula (I-b) in cui il sostituente R^1 porta un gruppo protettivo adatto possono essere convertiti in un composto di formula (I-b) mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Intermedi di formula (IX) possono reagire anche con un anello contenente azoto adatto nella definizione di R^9, il suddetto anello essendo rappresentato dalla formula (XXI) o un sale adatto di un intermedio di formula (XXI), in presenza di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile, 1-metil-2-pirrolidinone, o un alcol, per esempio 1-butanolo, facoltativamente in presenza di ioduro di potassio o una base adatta, come per esempio Na_2CO_3, K_2CO_3 o trietilammina, risultando in un composto di formula (I-d). Gli intermedi di formula (IX) possono reagire anche con un intermedio di formula (X-a) in cui P rappresenta un gruppo protettivo adatto, quale per esempio $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetilacetammide, risultando in un intermedio di formula (XXX) che può essere deprotetto ad un composto di formula (I-b-1) in presenza di un acido adatto, quale per esempio HCl o acido trifluoroacetico, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano o un alcol, per esempio metanolo. Gli intermedi di formula (XXX) possono essere preparati anche facendo reagire un intermedio di formula (VI) con un intermedio di formula W_6-C_{1-6}alchil-$NR^{10}P$ in cui W_6 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, o -O-S(=O)$_2$-CH_3, e P è come definito sopra, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, per esempio N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide. In alternativa i composti di formula (1-d) o (1-b-1) possono essere preparati anche facendo reagire rispettivamente un intermedio di formula (VI) con un intermedio di formula W_6-C_{1-6}alchil-Nciclo o W_6-C_{1-6}alchil-NHR^{10} in cui W_6 è come definito sopra.

Intermedi di formula (VI) possono reagire con W_6-R^{3a} in cui W_6 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, o -O-S(=O)$_2$-CH_3, ed R^{3a} rappresenta facoltativamente C_{1-6}alchile sostituito, quale per esempio -CH_2-C_3H_5, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio o Cs_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide o acetonitrile, risultando in un composto di formula (I-c). In questo modo, composti di formula (I-c) in cui R^3 rappresenta -S(=O)$_2$-N(CH_3)$_2$ possono essere preparati anche facendo reagire un intermedio di formula (VI) con dimetilsolfamoilcloruro, in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

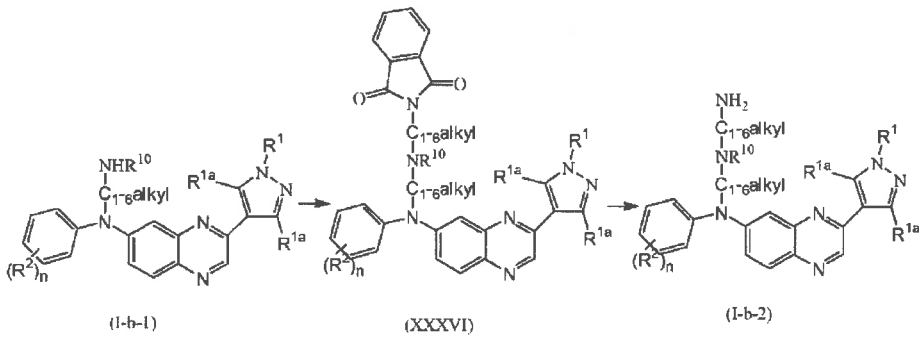
I composti di formula (I-c) in cui R^{3a} rappresenta -CH_2-C(OH)(R')(R") in cui R' rappresenta C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito ed R" rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-c-1), possono essere preparati facendo reagire l'intermedio di formula (VI) con un intermedio di formula (XXII) in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, Cs_2CO_3, o idrossido di potassio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, acetonitrile o acqua.

Intermedi di formula (IV) possono reagire anche con un intermedio di formula (XXIII) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II) o tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0), una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-dicicloesilfosfino-2'-(N,N-dimetilammino)bifenile, e di un solvente adatto, quale per esempio diossano, risultando in un composto di formula (I-c).

Composti di formula (I-b) in cui R^{11} è C_{1-6}alchile sostituito con ammino, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-b-2), possono essere preparati anche secondo il seguente Schema di reazione 1A.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Scheme 1A



(I-b-1) (XXXVI) (I-b-2)

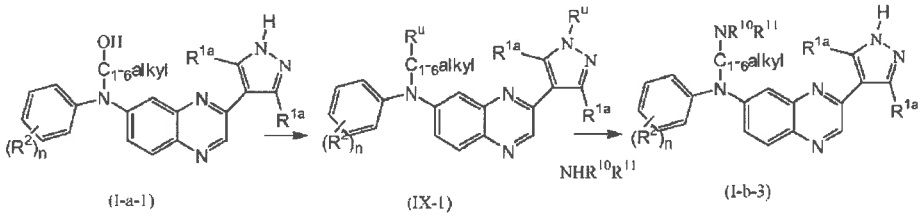
["Scheme 1A" = Schema 1A

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 1A, un composto di formula (I-b-1) viene fatto reagire con N-(3-bromopropil)ftalimmide in presenza di una base adatta, quale per esempio carbonato di potassio, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile, risultando in un intermedio di formula (XXXVI) che può essere convertito in un composto di formula (I-b-2) mediante reazione con idrazina in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo.

Composti di formula (I-b) in cui R^1 è idrogeno, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-b-3), possono essere preparati secondo lo Schema di reazione 1A1.

Scheme 1A1



(I-a-1) (IX-1) (I-b-3)

["Scheme 1A1" = Schema 1A1

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 1A1, un intermedio di formula (I-a-1) viene fatto reagire con cloruro di metansolfonile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano risultando in un intermedio di formula (IX-1) in cui R^u rappresenta -O-$S(=O)_2$-CH_3, che viene convertito in un composto di formula (I-b-3) mediante reazione con un intermedio di formula (X) in presenza di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile.

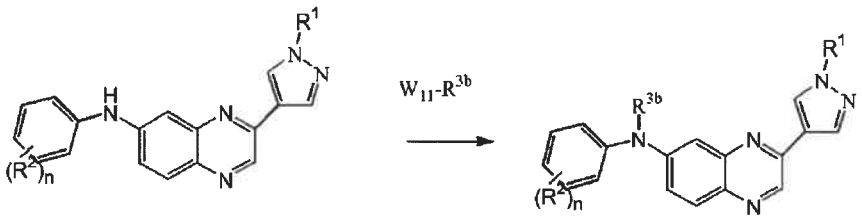
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

È considerato essere all'interno della conoscenza della persona esperta nell'arte il riconoscere in quale condizione e per quali definizioni di R^{1a} nelle reazioni dello Schema 1a e dello Schema 1a1 un gruppo protettivo può essere appropriato per le reazioni che devono essere realizzate. Per esempio, un gruppo idrossile nella definizione di R^{1a} può essere protetto con un gruppo funzionale tert-butildimetilsilile; un gruppo NH nella definizione di R^{1a} può essere protetto con un gruppo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

È considerato essere all'interno della conoscenza della persona esperta nell'arte anche il riconoscere reazioni di deprotezione appropriate.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile facoltativamente sostituito, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-k), possono essere preparati secondo lo Schema di reazione 1 B.

Scheme 1B



(VI) (I-k)

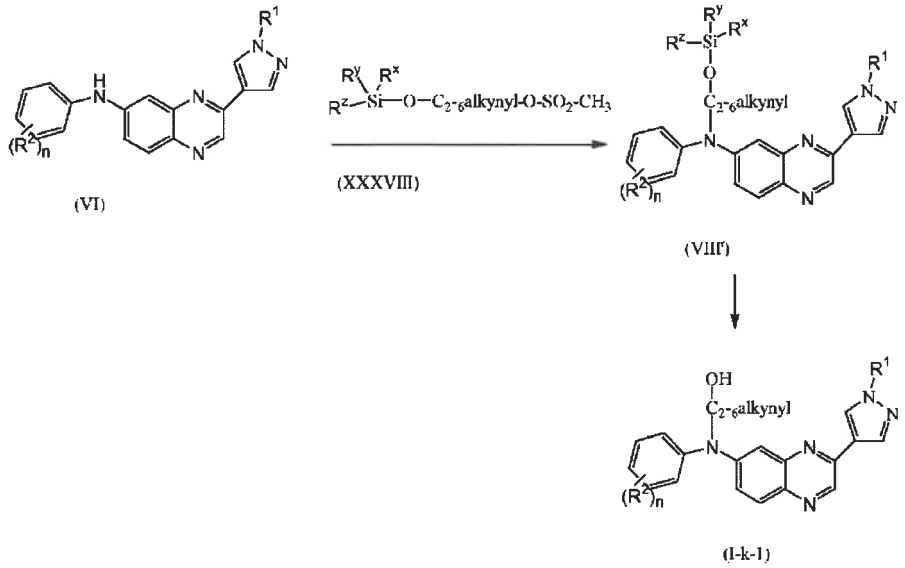
["Scheme 1B" = Schema 1B]

Nello Schema 1B, un intermedio di formula (VI) viene fatto reagire con un intermedio di formula $W_{11}-R^{3b}$ in cui R^{3b} rappresenta C_{2-6}alchinile facoltativamente sostituito e W_{11} rappresenta un gruppo uscente adatto quale per esempio alo, per esempio cloro, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide. L'intermedio $W_{11}-R^{3b}$ in cui W_n rappresenta $-O-S(=O)_2-CH_3$, può essere preparato facendo reagire il derivato di alcol corrispondente con cloruro di metansolfonile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina o 4-dimetilamminopiridina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I-k), in cui R^{3b} rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con idrossile, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-k-1), possono essere preparati secondo il seguente Schema di reazione 1C.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

Scheme 1C



["Scheme 1C" = Schema 1C

"C_{2-6}alkynyl-O-SO_2-CH_3" = C_{2-6}alchinil-O-SO_2-CH_3

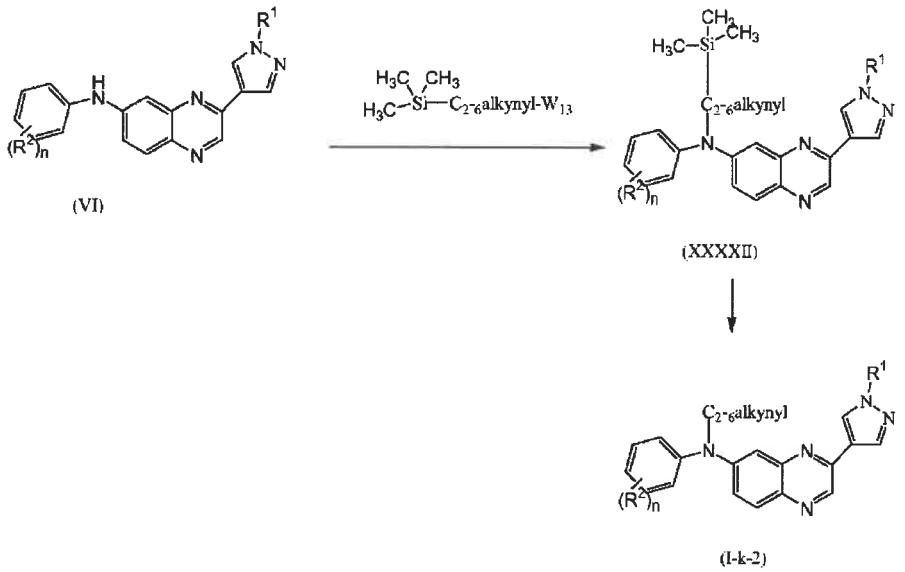
"C_{2-6}alkynyl" = C_{2-6}alchinile]

Nello Schema 1C, un intermedio di formula (VI) viene fatto reagire con un intermedio di formula (XXXVIII) in presenza di una base adatta, come per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, risultando in un intermedio di Formula (VIII'), che viene convertito in un composto di formula (I-k-1) mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I-k), in cui R^{3b} rappresenta C_{2-6}alchinile, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-k-2), possono essere preparati secondo il seguente Schema di reazione 1D.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Scheme 1D



["Scheme 1D" = Schema 1D

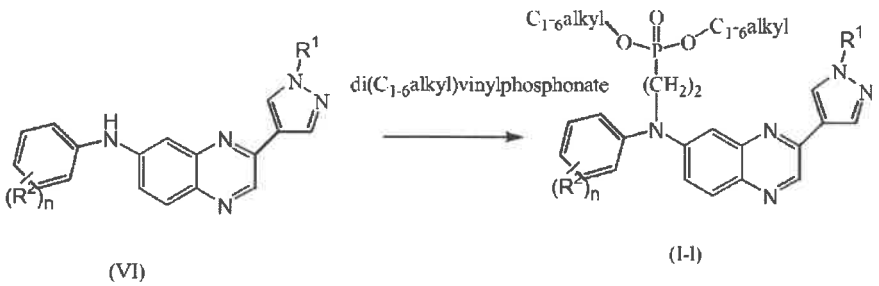
"C_{2-6}alkynyl-W_{13}" = C_{2-6}alchinil-W_{13}

"C_{2-6}alkynyl" = C_{2-6}alchinile]

Nello Schema 1D, un composto di formula (I-k-2) viene preparato deproteggendo un intermedio di formula (XXXXII) in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo e simili. Il suddetto intermedio di formula (XXXXII) può essere preparato facendo reagire un intermedio di formula (VI) con W_{13}-C_{2-6}alchinil-$Si(CH_3)_3$ in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Composti di formula (I), in cui R^3 rappresenta etile sostituito con -P(=O)(OC_{1-6}alchile)$_2$, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-l), possono essere preparati secondo il seguente Schema di reazione 1E.

Scheme 1E



["Scheme 1E" = Schema 1E

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

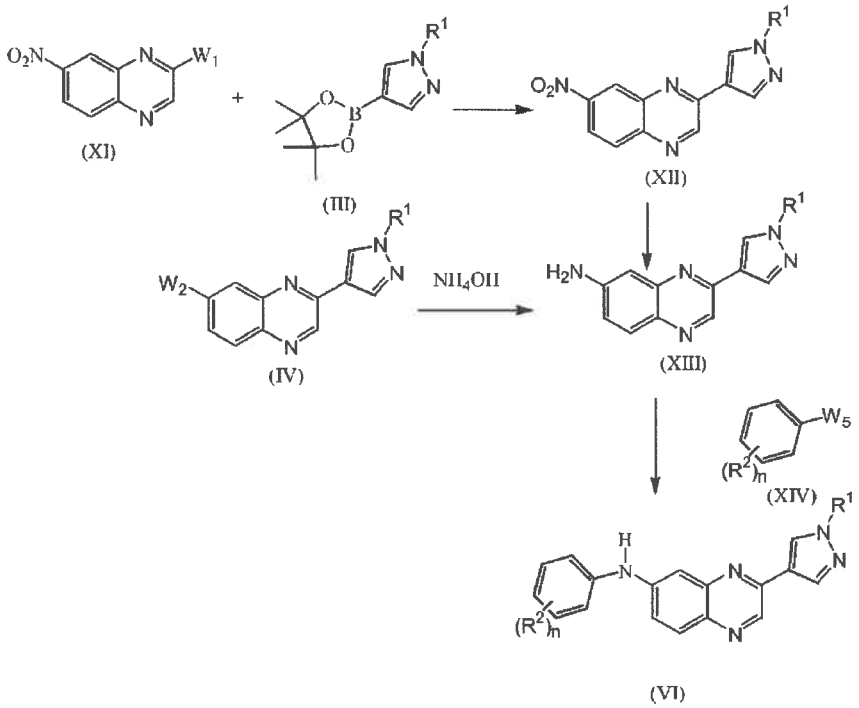
"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile

"di(C_{1-6}alkyl)vinylphosphonate" = di(C_{1-6}alchil)vinilfosfonato]

Nello Schema 1E, un intermedio di formula (VI) viene fatto reagire con di(C_{1-6}alchil)vinilfosfonato in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tri-N-butilfosfina, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile risultando in un composto di formula (I-I).

Intermedi di formula (VI) possono essere preparati anche secondo il seguente Schema di reazione 2.

Scheme 2



["Scheme 2" = Schema 2]

Nello Schema 2, un intermedio di formula (XII) viene preparato facendo reagire un intermedio di formula (XI) in cui W_1 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio cloro e simili, con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), di una base adatta, quale per esempio Na_2CO_3, e di un solvente adatto o di una miscela di solventi, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole ed acqua. L'intermedio di formula (XII) viene idrogenato in un passaggio successivo ad un intermedio di formula (XIII) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio nichel, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo, o tetraidrofurano, o di loro miscele.

Intermedi di formula (XIII) possono essere preparati anche facendo reagire un intermedio di formula (IV) con NH_4OH in presenza di Cu_2O. In un

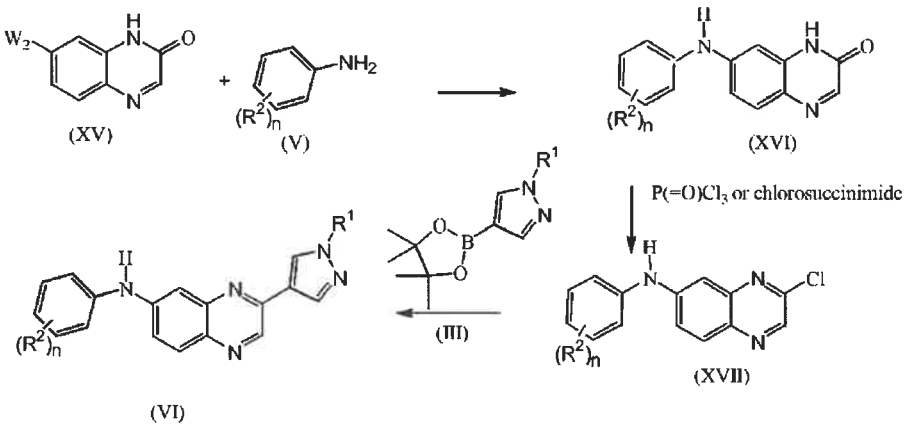
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

passaggio successivo, l'intermedio di formula (XIII) viene fatto reagire con un intermedio di formula (XIV) in cui W_5 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole o diossano, risultando in un intermedio di formula (VI). Questa reazione può essere condotta anche in presenza di $Pd_2(dba)_3$ come catalizzatore, di Xphos come ligando, di una base adatta, quale per esempio Cs_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio butanolo.

Intermedi di formula (IV) in cui R^1 è idrogeno possono essere convertiti in un intermedio di formula (IV) in cui R^1 è diverso da idrogeno, il suddetto R^1 essendo rappresentato da $R^{1'}$, mediante reazione con W_{14}-$R^{1'}$ in cui W_{14} è un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo, in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Intermedi di formula (VI) possono essere in alternativa anche preparati secondo il seguente Schema di reazione 3.

Scheme 3



["Scheme 3" = Schema 3

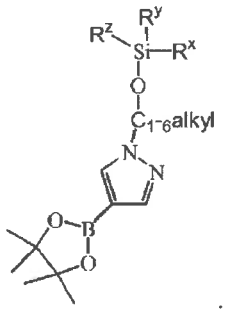
"$P(=O)Cl_3$ or chlorosuccinimide" = $P(=O)Cl_3$ o clorosuccinimmide]

Nello schema 3, un intermedio di formula (XV) viene fatto reagire con un intermedio di formula (V) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole, risultando in un intermedio di formula (XVI). In un passaggio successivo, l'intermedio di formula (XVI) viene fatto reagire con $P(=O)Cl_3$ o clorosuccinimmide, facoltativamente in presenza di un solvente, quale per esempio acetonitrile, risultando in un intermedio di formula (XVII) che viene convertito in un intermedio di formula (VI) mediante reazione con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0), di una base adatta, quale per esempio Na_2CO_3 o K_3PO_4, facoltativamente in presenza di un ligando adatto, quale per esempio 2-diciclοesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole.

Nella suddetta reazione, un intermedio di formula (III) può reagire nella sua forma protetta, quale per esempio



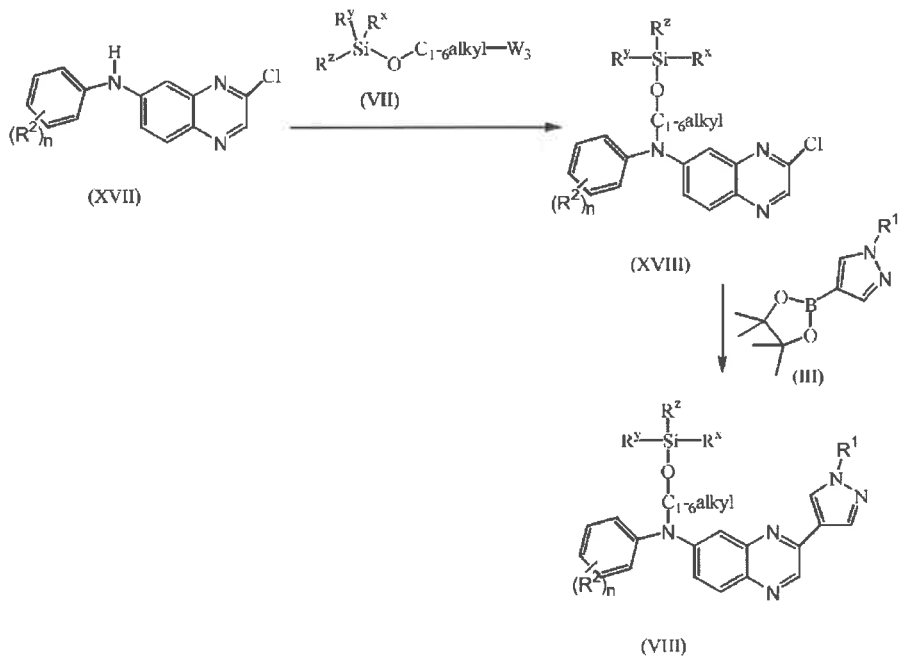
["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

L'intermedio di formula (VI) protetto risultante può essere convertito nell'intermedio -C_{1-6}alchil-OH deprotetto mediante reazione con fluoruro di tetrabutilammonio, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. Il suddetto -C_{1-6}alchil-OH può essere convertito in -C_{1-6}alchil-NH_2 facendo reagire in primo luogo il -C_{1-6}alchil-OH con cloruro di metansolfonile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano, cui segue il far reagire l'intermedio ottenuto con di-tert-butil-imminocarbossilato in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, cui segue una reazione con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, in un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Intermedi di formula (VIII) possono in alternativa essere preparati anche secondo il seguente Schema di reazione 4.

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

Scheme 4



["Scheme 4" = Schema 4

"C_{1-6}alkyl-W_3" = C_{1-6}alchil-W_3

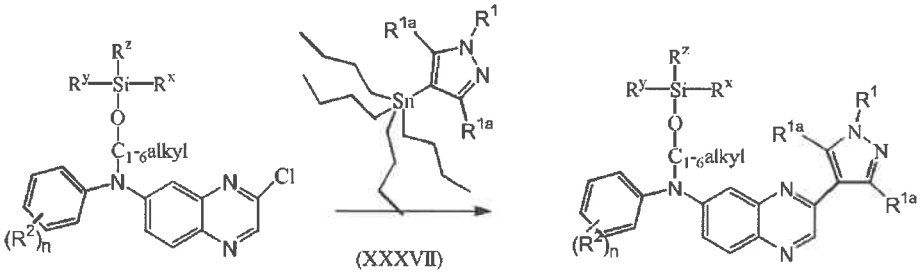
"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 4, un intermedio di formula (XVII) viene fatto reagire con un intermedio di formula (VII) in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, risultando in un intermedio di formula (XVIII). L'intermedio di formula (XVIII) può quindi essere fatto reagire con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio $Pd_2(dba)_3$, di una base adatta, quale per esempio K_3PO_4, di un ligando adatto, quale per esempio 2-diciclohesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile o S-Phos, e di un solvente adatto, quale per esempio diossano o acqua o loro miscele.

Intermedi di formula (VIII') possono essere preparati secondo il seguente Schema di reazione 4A.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Scheme 4A



(XVIII) (XXXVII) (VIII')

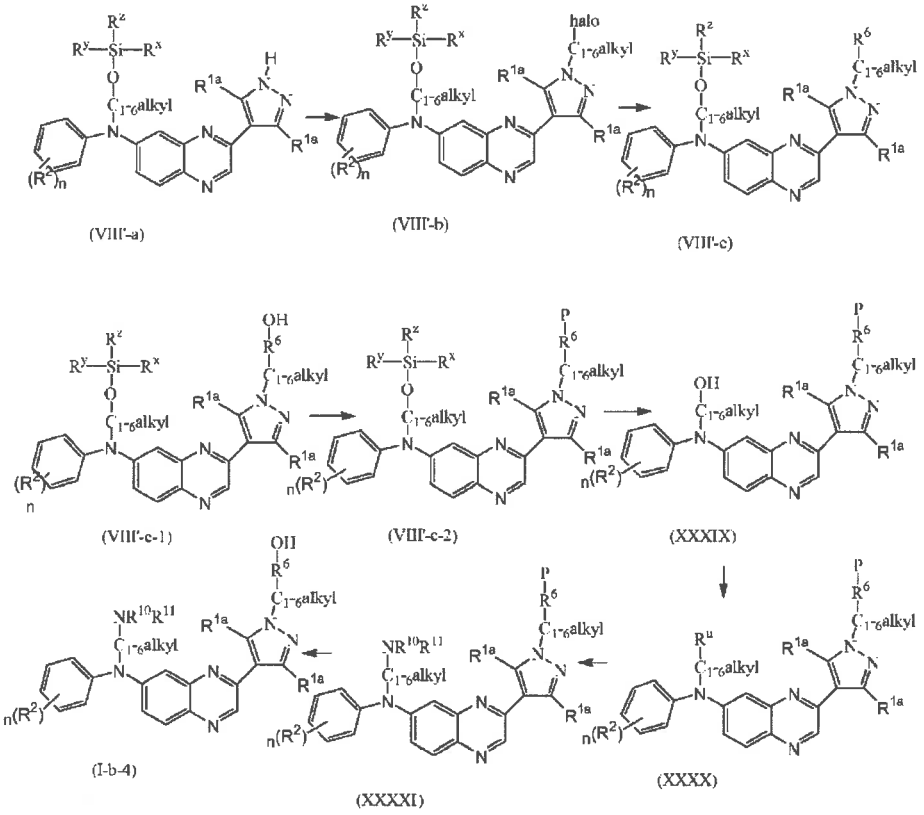
["Scheme 4A" = Schema 4A

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 4A, un intermedio di formula (XVIII) viene fatto reagire con un intermedio di formula (XXXVII) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), e di un solvente adatto, quale per esempio toluene.

Intermedi di formula (VIII') possono essere ulteriormente fatti reagire secondo il seguente Schema di reazione 4B.

Scheme 4B



(VIII'-a) (VIII'-b) (VIII'-c)

(VIII'-c-1) (VIII'-c-2) (XXXIX)

(I-b-4) (XXXXI) (XXXX)

["Scheme 4B" = Schema 4B

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

"halo" = alo

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 4B, intermedi di formula (VIII') in cui R^1 rappresenta idrogeno, essendo i suddetti intermedi rappresentati dalla formula (VIII'-a), possono essere convertiti in un intermedio di formula (VIII') in cui R^1 rappresenta aloC_{1-6}alchile, essendo i suddetti intermedi rappresentati dalla formula (VIII'-b) mediante reazione con W_{12}-C_{1-6}alchil-alo in cui W_{12} rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio cloro, in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide. I suddetti intermedi di formula (VIII'-b) possono essere convertiti in un intermedio di formula (VIII'-c) in cui R^1 rappresenta un R^6 facoltativamente sostituito, mediante reazione con R^6 facoltativamente sostituito in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile. Quando in un intermedio di formula (VIII'-c) l'R^6 porta un gruppo idrossile come in un intermedio di formula (VIII'-c-1), allora il suddetto gruppo idrossile può essere protetto da un gruppo protettivo adatto P, quale per esempio -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, mediante reazione con C_{1-6}alchil-C(=O)-W_{12}, in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, 4-dimetilamminopiridina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano, risultando in un intermedio di formula (VIII'-c-2) che può essere convertito in un intermedio di formula (XXXIX) mediante reazione con fluoruro di tetrabutilammonio in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. Il suddetto intermedio di formula (XXXIX) può essere convertito in un intermedio di formula (XXXX) mediante reazione con cloruro di metansolfonile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano, che può essere convertito in un intermedio di formula (XXXXI) mediante reazione con un intermedio di formula (X) in un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile. Il suddetto intermedio di formula (XXXXI) può quindi essere deprotetto in un composto di formula (I-b-4) in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo e simili.

Intermedi di formula (VIII') possono anche essere fatti reagire per preparare i composti come definiti qui secondo gli schemi di reazione come presentati nello Schema 1. Viene considerato essere all'interno della conoscenza della persona esperta nell'arte il riconoscere in quale condizione e per quali definizioni di R^{1a} un gruppo protettivo possa essere appropriato per le reazioni che devono essere realizzate. Per esempio, un gruppo idrossile nella definizione di R^{1a} può essere protetto con un gruppo funzionale tert-butildimetilsilile; un gruppo NH nella definizione di R^{1a} può essere protetto con un gruppo -C(=O)-O-$C(CH_3)_3$.

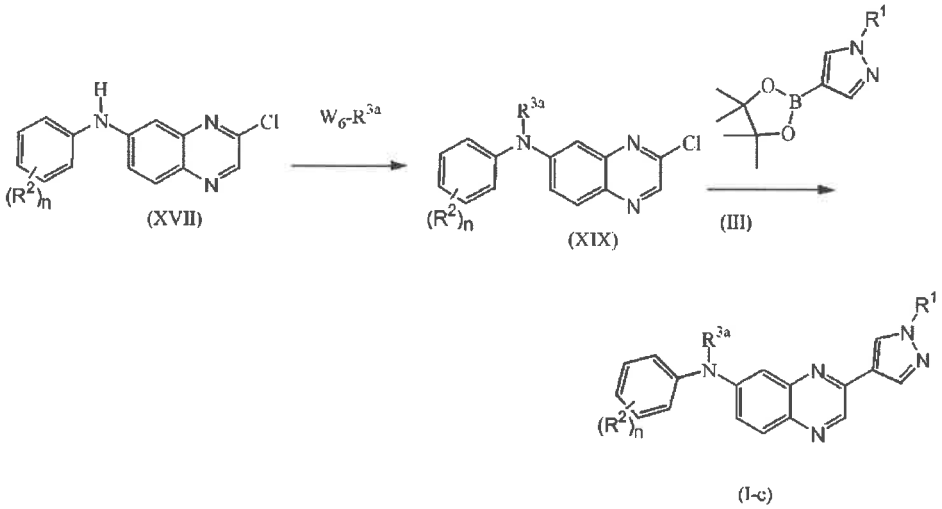
È considerato essere all'interno della conoscenza della persona esperta nell'arte anche il riconoscere reazioni di deprotezione appropriate.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile facoltativamente sostituito, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-c),

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

possono essere preparati anche secondo lo Schema di reazione 5 sotto.

Scheme 5

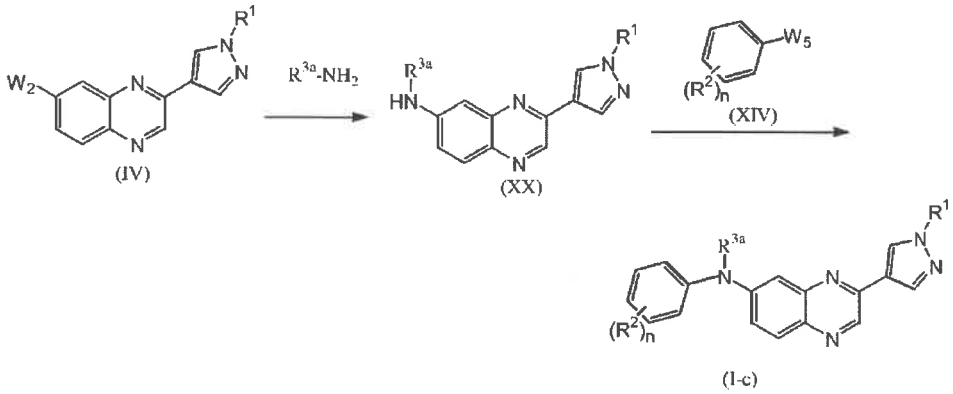


["Scheme 5" = Schema 5]

Nello Schema 5, un intermedio di formula (XVII) viene fatto reagire con W_6-R^{3a} in cui W_6 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, ed R^{3a} rappresenta C_{1-6}alchile facoltativamente sostituito, quale per esempio -CH_2-C_3H_5, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, risultando in un intermedio di formula (XIX). In un passaggio successivo, l'intermedio di formula (XIX) viene fatto reagire con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenil)fosfina palladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0)), di un ligando adatto, quale 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile, di una base adatta, quale per esempio Na_2CO_3 o K_3PO_4, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole o diossano o acqua.

Composti di formula (I-c) possono in alternativa anche essere preparati secondo lo Schema di reazione 6 sotto.

Scheme 6



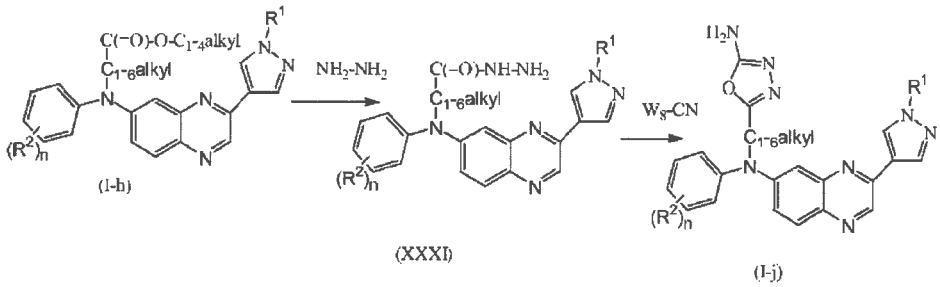
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

["Scheme 6" = Schema 6]

Nello Schema 6, un intermedio di formula (IV) viene fatto reagire con R^{3a}-NH_2 in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, e di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], risultando in un intermedio di formula (XX) che viene fatto reagire in un passaggio successivo con un intermedio di formula (XIV) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0)), di un ligando adatto quale per esempio 2-dicicloesilfosfino-tris-isopropil-bifenile o 1,1'-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole.

Composti di formula (I) in cui R^3 è C_{1-6}alchile sostituito con 5-ammino-1,3,4-ossadiazolile possono essere preparati secondo lo Schema di reazione 7 sotto.

Scheme 7



["Scheme 7" = Schema 7

"C_{1-4}alkyl" = C_{1-4}alchile

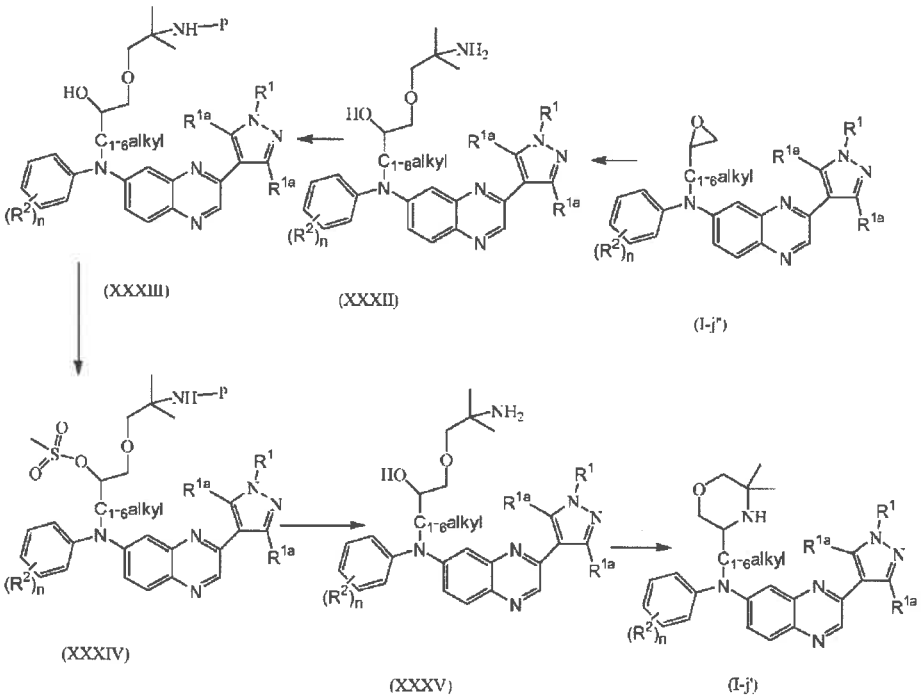
"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 7, un composto di formula (I-h) viene fatto reagire con NH_2-NH_2 in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo, risultando in un intermedio di formula (XXXI) che viene quindi fatto reagire in un passaggio successivo con W_8-CN, in cui W_8 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo, in presenza di una base adatta, quale per esempio $NaHCO_3$, e di un solvente adatto, quale per esempio acqua o diossano.

Composti di formula (I) in cui R^3 è C_{1-6}alchile sostituito con 3,3-dimetilmorfolina possono essere preparati secondo lo Schema di reazione 7A sotto.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Scheme 7A



["Scheme 7A" = Schema 7A

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

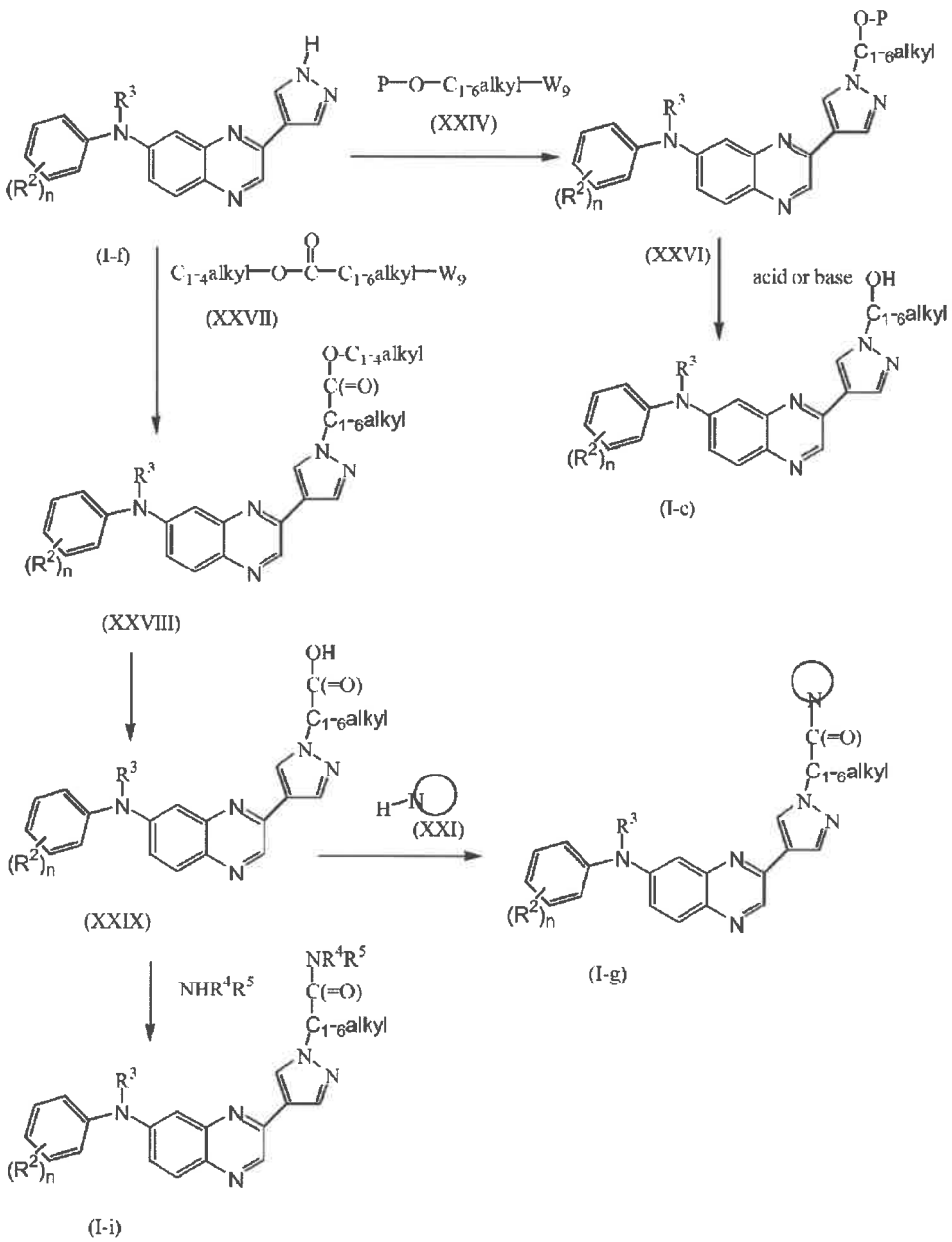
Nello Schema 7A, un composto di formula (I-j") viene fatto reagire con 2-ammino-2-metil-1-propanolo in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH ed in presenza di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide risultando in un intermedio di formula (XXXII) il cui gruppo funzionale NH_2 è protetto da un gruppo protettivo adatto P, quale per esempio -C(=O)-O-C(CH3)3, per reazione per esempio con dicarbonato di di-tert-butile in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diossano, e di una base adatta, quale per esempio NaHCO3, risultando in un intermedio di formula (XXXIII). In un passaggio successivo, il suddetto intermedio viene fatto reagire con cloruro di metansolfonile in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano, e di una base adatta, quale per esempio trietilammina risultando in un intermedio di formula (XXXIV) che viene convertito in un intermedio di formula (XXXV) mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano. L'intermedio di formula (XXXV) viene convertito in un composto di formula (I-j') mediante reazione con una base adatta, quale per esempio N,N-diisopropiletilammina e trietilammina in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo.

Come già mostrato sopra, composti di formula (I) o alcuni dei suddetti intermedi possono essere preparati deproteggendo i composti protetti

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

corrispondenti. Altre reazioni di protezione-deprotezione vengono mostrate nel seguente Schema di reazione 8.

Scheme 8



["Scheme 8" = Schema 8

"C_{1-6}alkyl-W_9" = C_{1-6}alchil-W_9

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile

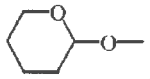
"C_{1-4}alkyl-O" = C_{1-4}alchil-O

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

"acid or base" = acido o base

"C_{1-4}alkyl" = C_{1-4}alchile]

Nello Schema 8, composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrossiC_{1-6}alchile, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-e), possono essere preparati deproteggendo un intermedio di formula (XXVI) in presenza di un acido adatto, quale per esempio HCl o acido trifluoroacetico, o di un agente desililante adatto, quale per esempio fluoruro di tetrabutilammonio, e di un solvente adatto, quale alcol, per esempio metanolo, o tetraidrofurano. Gli intermedi di formula (XXVI) possono essere preparati facendo reagire un composto di formula (I) in cui R^1 è idrogeno, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-f), con un intermedio di formula (XXIV) in cui W9 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, e P rappresenta un gruppo protettivo adatto, quale per esempio -O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o



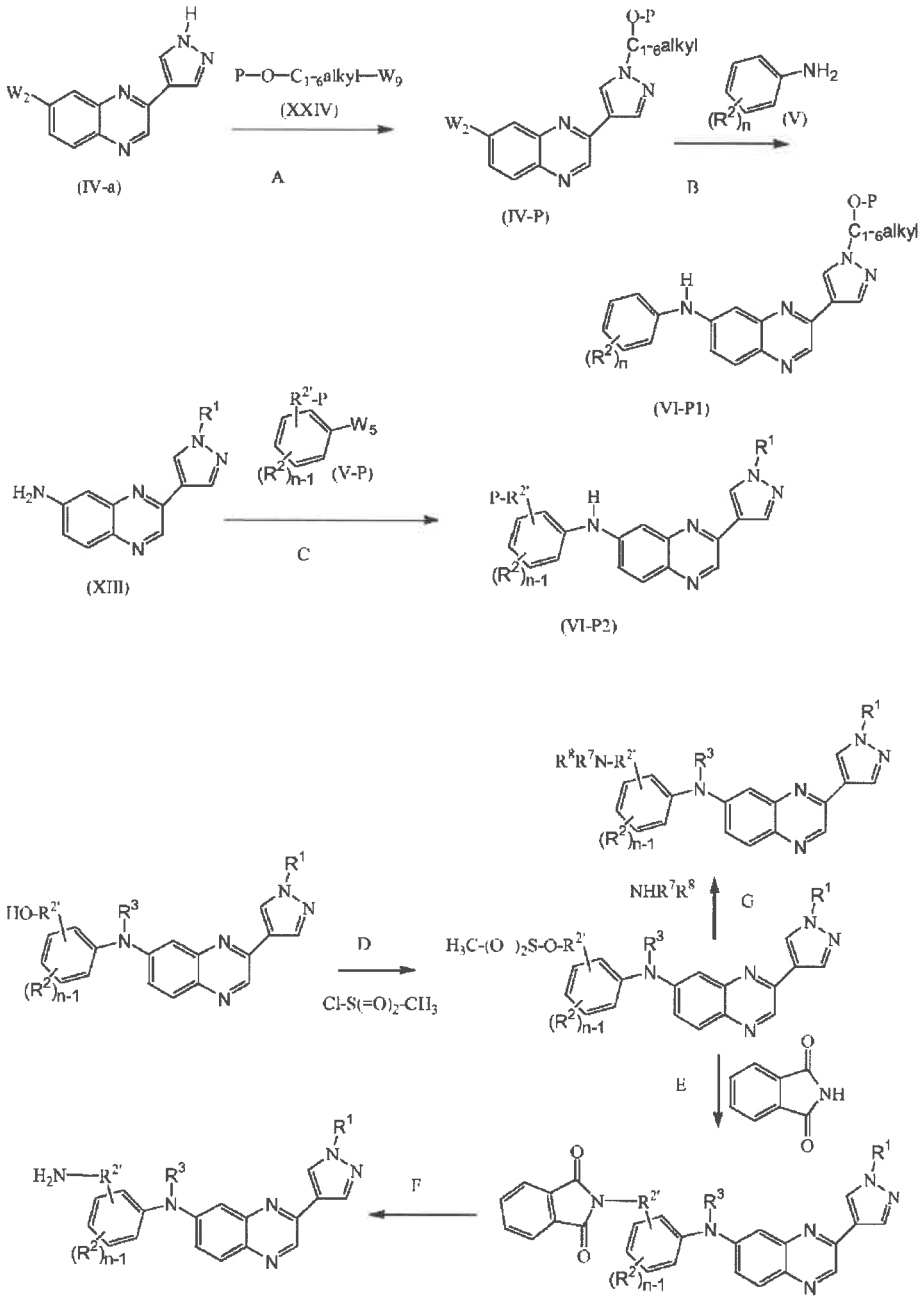
,

in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio o K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o acetonitrile. I composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^6 in cui R^6 è un anello contenente azoto appropriato legato al gruppo funzionale C(=O) attraverso l'atomo di azoto, essendo i suddetti composti rappresentati dalla formula (I-g), possono essere preparati facendo reagire un intermedio di formula (XXIX) con un intermedio di formula (XXI) in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali, 1-idrossibenzotriazolo e 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide HCl. Gli intermedi di formula (XXIX) possono essere preparati facendo reagire un intermedio di formula (XXVIII) con LiOH in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano o acqua. Gli intermedi di formula (XXVIII) possono essere preparati facendo reagire un composto di formula (I-f) con un intermedio di formula (XXVII) in cui W_9 è come definito sopra, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide. Composti di formula (I-i) possono essere preparati a partire da un intermedio di formula (XXIX) mediante reazione con NHR^4R^5 in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali 1-idrossibenzotriazolo e 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide HCl e di una base adatta, quale trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Ulteriori reazioni di protezione-deprotezione possono anche essere utilizzate come descritto nel seguente Schema di reazione 9.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Scheme 9



["Scheme 9" = Schema 9

"C_{1-6}alkyl-W_9" = C_{1-6}alchil-W_9

"C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

Nello Schema 9, si applicano le seguenti condizioni di reazione:

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

A; in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

B: in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], e di un solvente adatto, quale per esempio diossano o dimetiletere di etilenglicole.

C: in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], e di un solvente adatto, quale per esempio diossano o dimetiletere di etilenglicole.

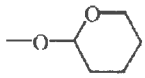
D: in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

E: in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio 1-metil-2-pirrolidinone.

F: in presenza di monoidrato di idrazina, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo.

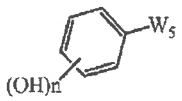
G: in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

È considerato essere all'interno della conoscenza della persona esperta nell'arte il riconoscere in quale condizione e su quale parte della molecola un gruppo protettivo possa essere appropriato. Per esempio, un gruppo protettivo sul sostituente R^1 o sul gruppo funzionale pirazolo, o un gruppo protettivo sul sostituente R^3 o sul sostituente R^2 o loro combinazioni. La persona esperta è anche considerata essere in grado di riconoscere il gruppo protettivo più realizzabile, quale per esempio -C(=O)-O-C_{1-4}alchile o

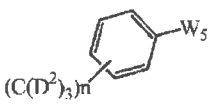


o O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o -CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3.

La presente invenzione comprende anche composti deuterati. Questi composti deuterati possono essere preparati utilizzando gli intermedi deuterati appropriati durante il procedimento di sintesi. Per esempio un intermedio di formula (IV-a)



può essere convertito in un intermedio di formula (IV-b)



mediante reazione con iodometano-D3 in presenza di una base adatta, quale per esempio carbonato di cesio, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

I composti di formula (I) possono essere convertiti anche l'uno nell'altro attraverso reazioni note nell'arte o trasformazioni dei gruppi funzionali.

Per esempio, i composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta tetraidropiranile possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno, mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio HCl o acido trifluoroacetico, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano, diossano, o un alcol, per esempio metanolo, isopropanolo e simili.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano monoaloalchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con un gruppo funzionale ad anello come definito qui sopra mediante l'intermedio di formula (XXI) e legato al gruppo C_{1-6}alchile mediante l'atomo di azoto, mediante reazione con un intermedio di formula (XXI) facoltativamente in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina o K_2CO_3 o idruro di sodio, e facoltativamente in presenza di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile, N,N-dimetilformammide o 1-metil-2-pirrolidinone.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchil-OH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchil-F mediante reazione con trifluoruro di dietilamminozolfo in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano ed in presenza di quantità catalitiche di un alcol, quale per esempio etanolo. In modo simile, un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^9 in cui i suddetti R^6 o R^9 sono sostituiti con OH, può essere convertito in un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^9 in cui i suddetti R^6 o R^9 sono sostituiti con F, mediante reazione con trifluoruro di dietilamminozolfo in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^9 in cui i suddetti R^6 o R^9 sono sostituiti con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^9 in cui i suddetti R^6 o R^9 sono sostituiti con $-CH_2$-OH, mediante reazione con $LiAlH_4$ in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con 1,3-diosso-2H-isoindol-2-ile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con ammino, mediante reazione con monoidrato di idrazina in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con ammino, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, mediante reazione con Cl-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con alo, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

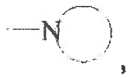
o R^3 rappresentano C_{1-6}alchile sostituito con NR^4R^5 o $NR^{10}R^{11}$, mediante reazione con NHR^4R^5 o $NHR^{10}R^{11}$, o utilizzando tale ammino in ampio eccesso o in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile, N,N-dimetilacetammide o 1-metilpirrolidinone.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta polialoC_{1-6}alchile o poliidrossiC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile o -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$ o -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, mediante reazione con polialoC_{1-6}alchil-W o poliidrossiC_{1-6}alchil-W o C_{1-6}alchil-W o W-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$ o W-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, in cui W rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio o K_2CO_3 o trietilammina o 4-dimetilamminopiridina o diisopropilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o acetonitrile o diclorometano.

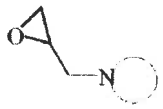
Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchil-OH, mediante reazione con W-C_{1-6}alchil-O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno, possono anche essere convertiti nel composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta etile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, mediante reazione con C_{1-6}alchil-vinilsolfone, in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo o mediante reazione con C_{1-6}alchil-2-bromoetilsulfone in presenza di un agente deprotonante adatto, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiformammide.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta -CH_2-CHOH-CH_2



mediante reazione con



in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide, in cui

rappresenta un anello contenente azoto adatto all'interno della definizione di R^6.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6 in cui il suddetto R^6 è sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile o -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$ o in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9 in cui il suddetto R^9 è sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile o -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui l'R^6 o l'R^9 sono non sostituiti, mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio HCl, e con un solvente adatto, quale per esempio diossano, acetonitrile o un alcol, per esempio alcol isopropilico. Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6 in cui il suddetto R^6 è un gruppo funzionale ad anello comprendente un atomo di azoto che è sostituito con -CH_2-OH o in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9 in cui il suddetto R^9 è un gruppo funzionale ad anello comprendente un atomo di azoto che è sostituito con -CH_2-OH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui l'R^6 o l'R^9 sono non sostituiti, mediante reazione con idrossido di sodio, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, in cui il suddetto R^6 o il suddetto R^9 sono non sostituiti, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui il suddetto R^6 o il suddetto R^9 sono sostituiti con C_{1-6}alchile, mediante reazione con W-C_{1-6}alchile in cui W è come definito sopra, in presenza di una base adatta quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Composti di formula (I) in cui R^1 o R^3 rappresentano idrossiC_{1-6}alchile, possono essere convertiti nel composto carbonilico corrispondente, mediante reazione con periodinano di Dess-Martin, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6 o R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9, in cui il suddetto R^6 o il suddetto R^9 sono sostituiti con C_{1-6}alchil-alo, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui il suddetto R^6 o il suddetto R^9 sono sostituiti con C_{1-6}alchil-CN, mediante reazione con cianuro di sodio, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio acqua o un alcol, per esempio etanolo.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^6 in cui il suddetto R^6 è non sostituito o in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con R^9 in cui il suddetto R^9 è non sostituito, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^6 o R^9 sono sostituiti con -CH_3 o -$CH(CH_3)_2$, mediante reazione con formaldeide o acetone e $NaBH_3CN$, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano o un alcol, per esempio metanolo.

Composti di formula (I) in cui R^1 contiene un sostituente R^6 sostituito con OH o in cui R^3 contiene un sostituente R^9 sostituito con OH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui il sostituente R^6 o R^9 è sostituito con C_{1-6}alchilossi, mediante reazione con W-C_{1-6}alchile, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Composti di formula (I) in cui R^1 contiene un sostituente R^6 sostituito con C_{1-6}alchilossi o in cui R^3 contiene un sostituente R^9 sostituito con C_{1-6}alchilossi, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui i sostituenti R^6 o R^9 sono sostituiti con -OH mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio acido cloridrico.

Composti di formula (I) in cui R^1 contiene un sostituente R^6 sostituito con alo o in cui R^3 contiene un sostituente R^9 sostituito con alo possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui i sostituenti R^6 o R^9 sono sostituiti con $-NR^{14}R^{15}$ mediante reazione con $NHR^{14}R^{15}$ in un solvente adatto, quale per esempio 1-metilpirrolidinone.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-O-C_{1-6}$alchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con COOH, mediante reazione con LiOH in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. I suddetti composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con COOH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NH_2$ o $-C(=O)-NHCH_3$ o $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, mediante reazione con $NH(Si(CH_3)_3)_2$ o $MeNH_3^+Cl^-$ o $NHR^{10}R^{11}$ in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali per esempio 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide HCl e 1-idrossibenzotriazolo, di una base adatta, quale per esempio trietilammina e di un solvente adatto quale per esempio diclorometano o N,N-dimetilformammide. I composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-O-C_{1-6}$alchile, possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con 2-imidazolile, per reazione sotto N_2 con etilendiammina e trimetilalluminio in presenza di un solvente adatto, quale per esempio toluene ed eptano. Questo composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con 2-imidazolile, può essere convertito in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NH-(CH_2)_2-NH_2$ mediante reazione con idrossido di sodio. I composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con COOH, possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ mediante reazione con dimetilidrossilammina, in presenza di carbonildiimidazolo e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con

possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con 2 OH, mediante reazione con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, e di un solvente adatto, quale per esempio diossano o acqua. Questi composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con OH e $NR^{10}R^{11}$, mediante reazione con $NH_2R^{10}R^{11}$ facoltativamente in forma salina, quale per esempio $NHR^{10}R^{11+}Cl^-$, facoltativamente in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio o Na_2CO_3 o trietilammina o KI, ed in presenza di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o un alcol, per esempio 1-butanolo o etanolo.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-3}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-3}alchile sostituito con -$C(CH3)_2$-OH, mediante reazione con iodometano e polvere di Mg, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio etere dietilico o tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-5}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -OH, mediante reazione con $LiAlH_4$ in un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-5}alchile sostituito con -OH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-5}alchile sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile mediante reazione con Cl-C(=O)-C_{1-6}alchile in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta -CH_2-CH=CH_2, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta -CH_2-CHOH-CH_2-OH, mediante reazione con permanganato di potassio, e con un solvente adatto, quale per esempio acetone o acqua.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-C_{1-4}alchile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -$C(C_{1-4}$alchil)=N-OH, mediante reazione con idrossilammina, in presenza di una base adatta, quale per esempio piridina, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo.

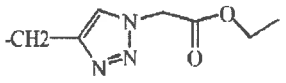
Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NH_2, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NH-C(=O)-R^6 o con -NH-C(=O)-C_{1-6}alchile o con -NH-C(=O)-poliidrossiC_{1-6}alchile o con -NH-C(=O)-polialoC_{1-6}alchile o con -NH-C(=O)-poliidrossipolialoCvalchile, mediante reazione con l'analogo COOH corrispondente, per esempio R^6-COOH o CF_3-$C(CH_3)$(OH)-COOH e simili, in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali 1-idrossibenzotriazolo e 1-(3-dimetilammino)propil)carbodiimmide facoltativamente in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina. I suddetti composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NH_2, possono anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NH-C(=O)-CF_3, mediante reazione con anidride trifluoroacetica, in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. I suddetti composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NH_2, possono

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

anche essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con -NH-polialoC_{1-6}alchile, per esempio -NH-CH_2-CH_2-F, mediante reazione con polialoC_{1-6}alchil-W, con W come definito sopra, per esempio iodo-2-fluoroetano, in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide o diossano.

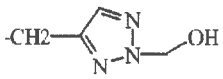
Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con ciano, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con tetrazolile mediante reazione con azide di sodio, e $NH_4^+Cl^-$ in presenza di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta -CH2-C≡CH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta



,

mediante reazione con etil azidoacetato in presenza di CuI e di una base adatta, quale per esempio diisopropilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano. I composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta -CH2-C≡CH, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta



mediante reazione con azide di sodio e formaldeide, in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio $CuSO_4$ e sodio L-ascorbato, di un acido adatto, quale per esempio acido acetico, e di un solvente adatto, quale per esempio diossano.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresentano C_{2-6}alchinile, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, mediante reazione con W-R^9 in cui W è come definito sopra, in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio diclorobis(trifenilfosfina)palladio, di un cocatalizzatore adatto quale CuI, di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetilsolfossido.

Composti di formula (I) in cui R^3 comprende R^9 sostituito con alo, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 comprende R^9 sostituito con -$NR^{14}R^{15}$ mediante reazione con $NHR^{14}R^{15}$ in presenza di un solvente adatto, quale per esempio 1-metil-2-pirrolidinone.

Composti di formula (I) in cui R^3 comprende C_{2-6}alchinile, possono essere idrogenati in un composto di formula (I) in cui R^3 comprende C_{2-6}alchile in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio palladio su carbone, e di un solvente adatto, quale per esempio acetato di etile.

Composti di formula (I) in cui R^3 comprende C_{2-6}alchinile, possono essere idrogenati in un composto di formula (I) in cui R^3 comprende C_{2-6}alchenile in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio catalizzatore di Lindlar, e di un solvente adatto, quale per esempio acetato di etile.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}alchile)_2$ possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ mediante reazione con bromotrimetilsilano in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui il sostituente R^9 è sostituito con =O, possono essere convertiti nel sostituente R^9 ridotto corrispondente mediante reazione con un agente riducente adatto, quale per esempio $LiAlH_4$ in un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano.

Composti di formula (I) in cui R^3 comprende $-NHR^{10}$ possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 comprende $-NR^{10}-(C=O)-C_{1-6}$alchile facoltativamente sostituito, mediante reazione con il $W-(C=O)-C_{1-6}$alchile facoltativamente sostituito corrispondente in cui W rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio cloro e simili, in presenza di una base adatta, quale per esempio trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile.

Composti di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NR^{10}(benzile) possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^3 rappresenta C_{1-6}alchile sostituito con NHR^{10}, mediante reazione con 1-cloroetilcloroformiato in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta piperidina non sostituita, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta 1-metilpiperidina, mediante reazione con iodometano in presenza di una base adatta, quale per esempio carbonato di potassio, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile.

Composti di formula (I) in cui R^1 rappresenta idrogeno possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile facoltativamente sostituito, mediante reazione con C_{1-6}alchil-W facoltativamente sostituito in cui W rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, in presenza di una base adatta, quale per esempio carbonato di potassio, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile.

Composti di formula (I) in cui R^2 rappresenta alo, per esempio bromo, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^2 rappresenta ciano, mediante reazione con cianuro di zinco, in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio $Pd_2(dba)_3$ e di un ligando adatto, quale per esempio 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Il suddetto sostituente R^2 che è ciano può essere convertito in $-CH_2-NH_2$ mediante idrogenazione in presenza di NH_3 e nichel.

Composti di formula (I) in cui R^2 rappresenta $-OCH_3$ possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^2 rappresenta -OH mediante reazione con tribromuro di boro in presenza di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano.

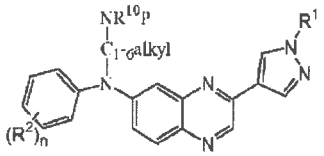
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

Composti di formula (I) in cui R^2 rappresenta -OH possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^2 rappresenta $-OCH_3$ mediante reazione con metil iodio in presenza di una base adatta, quale per esempio carbonato di potassio, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide.

Composti di formula (I) in cui R^2 rappresenta idrogeno, possono essere convertiti in un composto di formula (I) in cui R^2 rappresenta $-CHOH-CF_3$ mediante reazione con trifluoroacetaldeide metil emichetale.

Un ulteriore aspetto della descrizione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (I) come definito qui, il quale procedimento comprende:

(i) deproteggere un composto di formula (XXX) in cui P rappresenta un gruppo protettivo adatto, quale per esempio un gruppo butilossicarbonile ($-CO_2C(CH_3)_3$) in presenza di un acido adatto, quale per esempio HCl o acido trifluoroacetico;

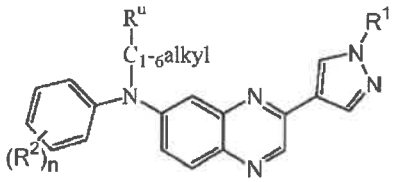


(XXX)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

o

(ii) la reazione di un composto di formula (IX) o (IX'):



(IX) : R^u is $-O-(S=O)_2-CH_3$

(IX') : R^u is Cl

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile

"R^u is $-O-(S=O)_2-CH_3$" = R^u è $-O-(S=O)_2-CH_3$

"R^u is Cl" = R^u è Cl]

o di una sua forma protetta, con un'ammina opportunamente sostituita o un suo derivato reattivo, quale per esempio $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) o

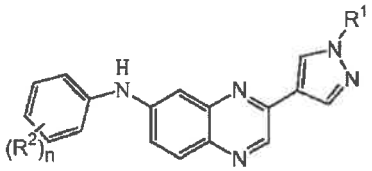
(XXI),

per esempio in un recipiente sigillato, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio e/o in presenza o in assenza di un solvente

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

quale acetonitrile, N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide; o

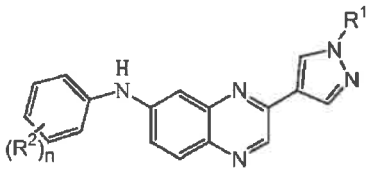
(iii) la reazione di un composto di formula (VI):



(VI)

o di una sua forma protetta, con un composto di formula W_6-C_{1-6}alchil-$NR^{10}P$ in cui P rappresenta un gruppo protettivo adatto e W_6 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, o -O-S(=O)$_2$-CH_3, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, per esempio N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide, seguita dalla rimozione di P e facoltativamente dalla rimozione di qualsiasi ulteriore gruppo protettivo presente; o

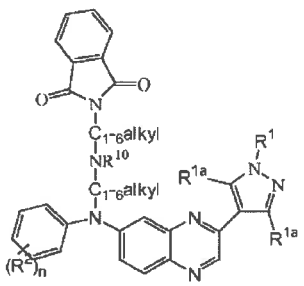
(iv) la reazione di un composto di formula (VI):



(VI)

o di un suo protetto, con un composto di formula W_6-C_{1-6}alchil-NHR^{10} in cui W_6 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo e simili, o -O-S(=O)$_2$-CH_3, in presenza di una base adatta, quale per esempio idruro di sodio, e di un solvente adatto, per esempio N,N-dimetilformammide o N,N-dimetilacetammide;

(v) la reazione di un composto di formula (XXXVI)



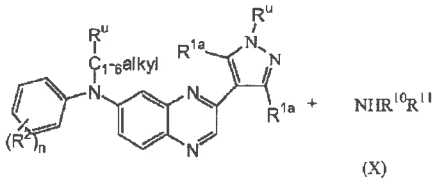
(XXXVI)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

con idrazina in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo;

(vi) la reazione di un composto di formula (IX-1) in cui R^u rappresenta -O-S(=O)$_2$-CH_3,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



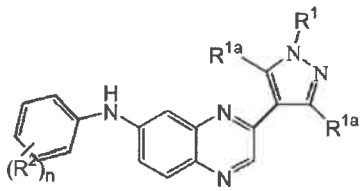
(IX-1)

(X)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

con un intermedio di formula (X) in presenza di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile;

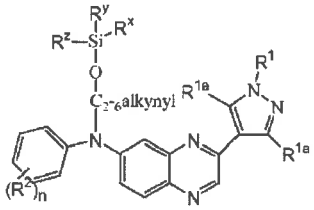
(vii) la reazione di un composto di formula (VI)



(VI)

con un intermedio di formula W_{11}-R^{3b} in cui R^{3b} rappresenta C_{2-6}alchinile facoltativamente sostituito e W_{11} rappresenta un gruppo uscente adatto quale per esempio alo, per esempio cloro, o -O-S(=O)$_2$-CH_3, in presenza di una base adatta, quale per esempio NaH, e di un solvente adatto, quale per esempio N,N-dimetilformammide;

(viii) la reazione di un composto di formula (VIII') in cui R^x ed R^y rappresentano C_{1-4}alchile, ed R^z rappresenta C_{1-4}alchile o fenile,

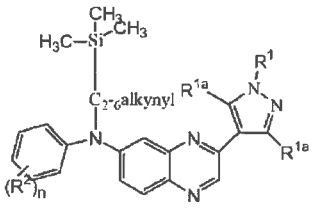


(VIII')

["C_{2-6}alkynyl" = C_{2-6}alchinile]

con un acido adatto, quale per esempio acido trifluoroacetico, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano;

(viii) deproteggere un composto di formula (XXXXII)



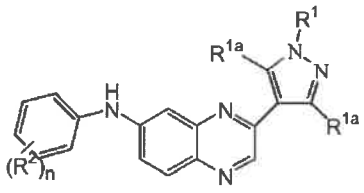
(XXXXII)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

["C_{2-6}alkynyl" = C_{2-6}alchinile]

in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo e simili;

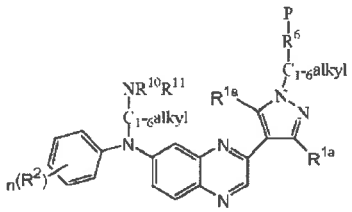
(ix) la reazione di un composto di formula (VI)



(VI)

con di(C_{1-6}alchil)vinilfosfonato in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tri-N-butilfosfina, e di un solvente adatto, quale per esempio acetonitrile;

(x) deproteggere un composto di formula (XXXXI)

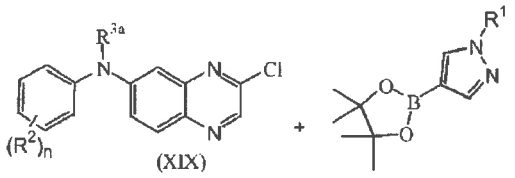


(XXXXI)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo e simili;

(xi) la reazione di un composto di formula (XIX) con un composto di formula (III)



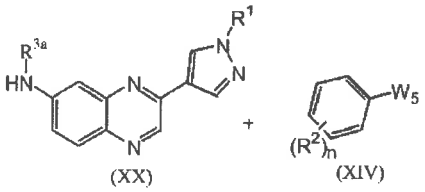
(XIX)

(III)

in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenil)fosfinapalladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0)), di un ligando adatto, quale 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile, di una base adatta, quale per esempio Na_2CO_3 o K_3PO_4, e di un solvente adatto, quale per esempio dimetiletere di etilenglicole o diossano o acqua;

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

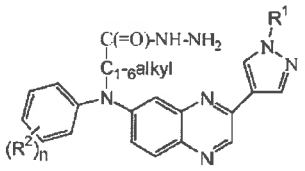
(xii) la reazione di un composto di formula (XX) in cui R^{3a} rappresenta C_{1-6}alchile facoltativamente sostituito, con un composto di formula (XIV)



(XX) (XIV)

in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato di palladio(II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0)), di un ligando adatto quale per esempio 2-dicicloesilfosfino-tris-isopropilbifenile o 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], di una base adatta, quale per esempio tert-butossido di sodio, e di un solvente adatto, quale per esempio etilenglicole dimetiletere;

(xiii) la reazione di un composto di formula (XXXI)

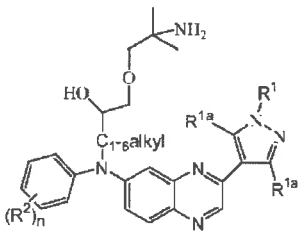


(XXXI)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

con W_8-CN, in cui W_8 rappresenta un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio bromo, in presenza di una base adatta, quale per esempio $NaHCO_3$, e di un solvente adatto, quale per esempio acqua o diossano;

(xiv) la reazione di un composto di formula (XXXV)



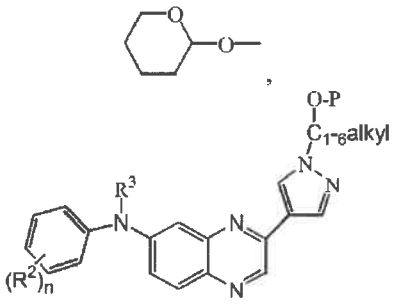
(XXXV)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

con una base adatta, quale per esempio N,N-diisopropiletilammina e trietilammina, in presenza di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio metanolo;

(xv) deproteggere un composto di formula (XXVI) in cui P rappresenta un gruppo protettivo adatto quale per esempio -O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

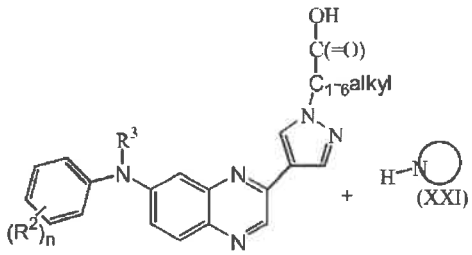


(XXVI)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

in presenza di un acido adatto, quale per esempio HCl o acido trifluoroacetico, o di un agente desililante adatto, quale per esempio fluoruro di tetrabutilammonio, e di un solvente adatto, quale alcol, per esempio metanolo, o tetraidrofurano;

(xvi) la reazione di un composto di formula (XXIX) con un composto di formula (XXI)

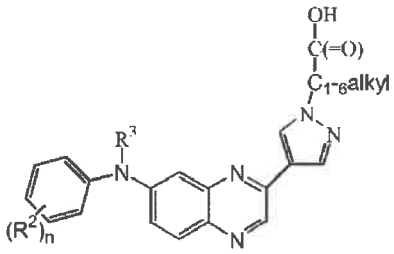


(XXIX)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali, 1-idrossibenzotriazolo e 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide HCl;

(xvii) la reazione di un composto di formula (XXIX)



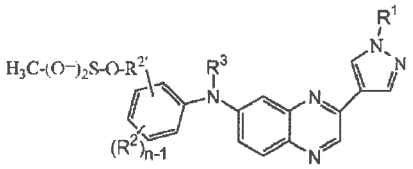
(XXIX)

["C_{1-6}alkyl" = C_{1-6}alchile]

con NHR^4R^5 in presenza di reagenti di accoppiamento peptidico adatti quali 1-idrossibenzotriazolo e 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide HCl e di una base adatta, quale trietilammina, e di un solvente adatto, quale per esempio diclorometano;

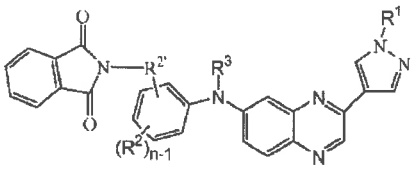
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

(xviii) far reagire il composto sotto



con NHR^7R^8 in presenza di una base adatta, quale per esempio K_2CO_3, e di un solvente adatto, quale per esempio tetraidrofurano;

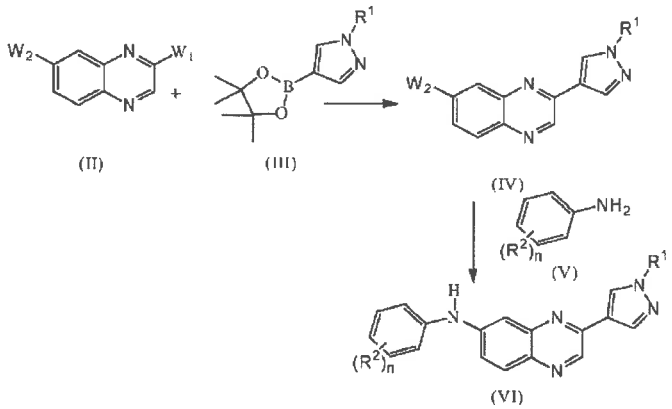
(xviii) deproteggere il composto sotto



in presenza di monoidrato di idrazina, e di un solvente adatto, quale per esempio un alcol, per esempio etanolo;

in cui R^1, R^{1a}, R^2, R^{10}, ed n sono come definiti qui; e facoltativamente in seguito convertire un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I).

Un'ulteriore forma di realizzazione è un procedimento per la sintesi di un composto di formula (VI) in cui:



1) un composto di formula (II) viene fatto reagire con un intermedio di formula (III) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o acetato di palladio(II), di una base adatta, quale per esempio carbonato di sodio, di un ligando adatto, quale per esempio trifenilfosfina, e di un solvente adatto o di una miscela di solventi, quali per esempio dimetiletere di etilenglicole ed acqua; in cui W_1 e W_2, rappresentano ciascuno indipendentemente un gruppo uscente adatto, quale per esempio alo, per esempio cloro o bromo;

e quindi

2) un composto di formula (IV) viene fatto reagire con un intermedio di formula (V) in presenza di un catalizzatore adatto, quale per esempio acetato

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

di palladio(II), di una base adatta, quale tert-butossido di sodio o Cs_2CO_3, di un ligando adatto, quale per esempio 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], e di un solvente adatto o di una miscela di solventi, quali per esempio diossano o dimetiletere di etilenglicole ed acqua;

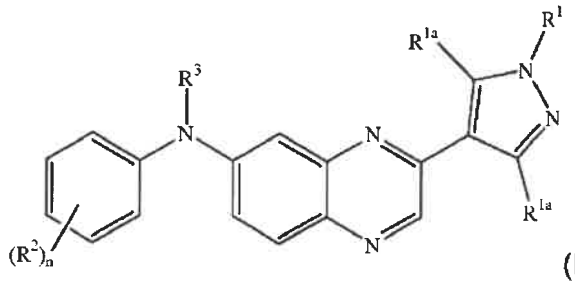
in cui facoltativamente l'intermedio di formula (II) in cui W_1 è cloro e W_2 è bromo viene preparato facendo reagire 7-bromo-2(1H)-chinossalinone con ossicloruro di fosforo, o in alternativa con cloruro di tionile ed N,N-dimetilformammide in un solvente adatto, quale, per esempio, toluene;

o viceversa, in cui un composto di formula (II) viene fatto reagire con un intermedio di formula (V) in primo luogo e quindi fatto reagire con un intermedio di formula (III) utilizzando i metodi descritti sopra.

L'invenzione fornisce un nuovo intermedio di formula (VI). In una forma di realizzazione la descrizione fornisce un nuovo intermedio di formula (II)-(XXXI). In un'altra forma di realizzazione la descrizione fornisce un nuovo intermedio di formula (IX). In un'altra forma di realizzazione la descrizione fornisce un composto di formula (I-a)-(I-i).

Ulteriori aspetti e forme di realizzazione della descrizione sono esposti negli enunciati qui di seguito:

1. Un composto di formula (I):



(I)

includente qualsiasi relativa forma tautomerica o stereochimicamente isomerica, in cui

n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}alchile)_2$;

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono- o di(C_{1-4}alchil)ammino o -NH(C_{3-8}cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più fluoro atomi;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{2-4}alchinile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, idrossialoC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con -NR^7R^8, C_{1-4}alchile sostituito con -C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con -NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con -C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 e -C(=O)-NR^7R^8; oppure quando due gruppi R^2 sono fissati ad atomi di carbonio adiacenti possono essere presi insieme per formare un radicale di formula:

-O-($C(R^{17})_2$)$_p$-O-;

-X-CH=CH-; o

-X-CH=N-; in cui R^{17} rappresenta idrogeno o fluoro, p rappresenta 1 o 2

e X rappresenta O o S;

R^3 rappresenta idrossile, C_{1-6}alcossi, idrossiC_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossi sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile, C_{2-6}alchenile, C_{2-6}alchinile, aloC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, idrossiC_{2-6}alchenile, idrossiC_{2-6}alchinile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con carbossile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-O-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-O-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchil-C(=O)-, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici o con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{2-6}alchenile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{2-6}alchinile sostituito con C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alchile sostituito con R^9 e facoltativamente sostituito con -O-C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^9, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e R^9, C_{2-6}alchenile sostituito con R^9, C_{2-6}alchinile sostituito con R^9, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchenile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alchinile sostituito con -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con idrossile e -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con uno o due alogeni e -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alchile-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alchile sostituito con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}alchile)_2$;

R^4 e R^5 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, $-S(=O)2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 elementi contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; detto C_{3-8}cicloalchile, C_{3-6}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 elementi, facoltativamente ed essendo sostituiti ciascuno indipendentemente da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 e R^8 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile;

R^9 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 elementi contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, detto C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, naftile, o eterociclile monociclico o biciclico da 3 a 12 elementi ciascuno facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra =O, C_{1-4}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-4}alchile, ciano, ciano C_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile sostituito con C_{1-4}alchile-O-C(=O)-, C_{1-4}alchile-C(=O)-, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, alogeno, aloC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alchile, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alcossi, $-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, fenile facoltativamente sostituito con R^{16}, fenilC_{1-6}alchile in cui il fenile è facoltativamente sostituito con R^{16}, un eterociclile monociclico aromatico a 5 o 6 elementi contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S in cui detto eterociclile è

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

facoltativamente sostituito con R^{16}; oppure quando due dei sostituenti di R^9 sono fissati allo stesso atomo, possono essere presi insieme per formare un eterociclile monociclico saturo da 4 a 7 elementi contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S;

R^{10} e R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, carbossile, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, aloC_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, $-C(=O)$-idrossiC_{1-6}alchile, $-C(=O)$-aloC_{1-6}alchile, $-C(=O)$-idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico da 4 a 6 elementi saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui detto C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti scelti ciascuno indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alcossi, o $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC_{1-4}alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono- o di(C_{1-4}alchil)ammino;

R^{16} rappresenta idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossi, $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

un relativo *N*-ossido, un relativo sale farmaceuticamente accettabile o un relativo solvato.

2. Un composto secondo l'enunciato 1 in cui R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, o C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$; in cui ciascun R^{1a} è idrogeno; in cui R^{10} e R^{11} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, aloC_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$alchile, $-C(=O)$-idrossiC_{1-6}alchile, $-C(=O)$-aloC_{1-6}alchile, $-C(=O)$-idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2-$

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

aloC$_{1-6}$alchile, -S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}, C$_{1-6}$alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}, C$_{1-6}$alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC$_{1-6}$alchile o C$_{1-6}$alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}.

3. Un composto secondo l'enunciato 1 in cui ciascun R^{1a} è idrogeno.

4. Un composto secondo uno qualsiasi dei precedenti enunciati in cui R^1 rappresenta C$_{1-6}$alchile.

5. Un composto secondo uno qualsiasi dei precedenti enunciati in cui R^1 rappresenta CH$_3$- o CD$_3$-.

6. Un composto secondo uno qualsiasi dei precedenti enunciati in cui R^2 viene scelto indipendentemente tra alogeno, ciano, C$_{1-4}$alchile, C$_{2-4}$alchenile, C$_{1-4}$alcossi, idrossiC$_{1-4}$alchile, idrossiC$_{1-4}$alcossi, aloC$_{1-4}$alcossi, C$_{1-4}$alcossiC$_{1-4}$alchile, R^{13}, C$_{1-4}$alcossi sostituito con R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C$_{1-4}$alchile sostituito con NR^{7}R^8, C$_{1-4}$alcossi sostituito con NR^{7}R^8, -NR^{7}R^8 e -C(=O)-NR^{7}R^8;

7. Un composto secondo l'enunciato 6 in cui R^2 rappresenta C$_{1-6}$alchilossi.

8. Un composto secondo l'enunciato 6 o l'enunciato 7 in cui R^2 rappresenta CH$_3$O- o CD$_3$O-.

9. Un composto secondo uno qualsiasi dei precedenti enunciati, in cui R^3 rappresenta C$_{1-6}$alchile, idrossiC$_{1-6}$alchile, idrossialoC$_{1-6}$alchile, aloC$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -C(=O)-C$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alcossiC$_{1-6}$alchile in cui ciascun C$_{1-6}$alchile può facoltativamente essere sostituito con uno o due gruppi ossidrilici, C$_{1-6}$alchile sostituito con R^9, C$_{1-6}$alchile sostituito con -NR^{10}R^{11}, C$_{1-6}$alchile sostituito con idrossile e -NR^{10}R^{11}, C$_{1-6}$alchile sostituito con uno o due alogeni e -NR^{10}R^{11}, C$_{1-6}$alchile sostituito con -C(=O)-O-C$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -O-C(=O)-NR^{10}R^{11}, C$_{1-6}$alchile sostituito con carbossile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alchile, C$_{1-6}$alchile sostituito con -NR^{12}-S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}, C$_{1-6}$alchile sostituito con idrossile e R^9, -C$_{1-6}$alchil-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C$_{1-6}$alchile sostituito con -C(=O)-NR^{10}R^{11}, C$_{1-6}$alchile sostituito con -C(=O)-R^9, C$_{2-6}$alchinile sostituito con R^9, idrossiC$_{1-6}$alcossi, C$_{2-6}$alchenile, C$_{2-6}$alchinile o R^{13}.

10. Un composto secondo l'enunciato 1 in cui R^1 rappresenta C$_{1-6}$alchile, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C$_{1-4}$alcossi, e R^3 rappresenta C$_{1-6}$alchile sostituito con -NR^{10}R^{11}.

11. Un composto secondo l'enunciato 10 in cui R^{10} rappresenta idrogeno o C$_{1-6}$alchile, e R^{11} rappresenta idrogeno, C$_{1-6}$alchile, aloC$_{1-6}$alchile, -C(=O)-C$_{1-6}$alchile, -S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alchile, -S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}, idrossiC$_{1-6}$alchile, -C(=O)-idrossialoC$_{1-6}$alchile, -C(=O)-R^6, cianoC$_{1-6}$alchile, R^6, C$_{1-6}$alchile sostituito con R^6, -C(=O)-aloC$_{1-6}$alchile, o C$_{1-6}$alchile sostituito con -Si(CH$_3$)$_3$.

12. Un composto secondo l'enunciato 10 in cui R^{10} rappresenta idrogeno, -CH$_3$,-CH$_2$CH$_3$ o -CH(CH$_3$)$_2$ e R^{11} rappresenta idrogeno, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$ o -CH(CH$_3$)$_2$,-CH$_2$CF$_3$, -CH$_2$CHF$_2$ o -CH$_2$CH$_2$F, -C(=O)-CH$_3$, -S(=O)$_2$-CH$_3$, -S(=O)$_2$-CH$_2$CH$_3$,-S(=O)$_2$-CH(CH$_3$)$_2$, -S(=O)$_2$-N(CH$_3$)$_2$, -CH$_2$CH$_2$OH, -

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3, -C(=O)-ciclopropile, -CH_2CH_2CN, ciclopropano, ciclopentano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina,-$CH_2C_3H_5$, -CH_2-tetraidrofurano, -C(=O)-(1-metil-piperidin-3-ile), -C(=O)-CF_3,-$CH_2Si(CH_3)_3$, o -CH_2-C_6H_5.

13. Un composto secondo l'enunciato 10 in cui ciascun R^1 rappresenta -CH_3, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta CH_3O-, e R^3 rappresenta -$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

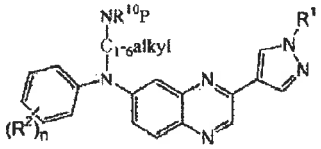
14. Un composto secondo l'enunciato 10 in cui ciascun R^1 rappresenta -CH_3, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta CH_3O-, R^3 rappresenta -CH_2CH_2-CH_2-$NHCH_2CF_3$.

15. Un composto secondo l'enunciato 10 in cui ciascun R^1 rappresenta -CH_3, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta CH_3O-, R^3 rappresenta -$CH_2CH_2NH_2$.

16. Un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 15 o un relativo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

17. Un processo per la preparazione di un composto di formula (I) come definito qui, il quale processo comprende:

(i) la deprotezione di un composto di formula (XXX) in cui P rappresenta un gruppo protettivo idoneo, in presenza di un acido idoneo,

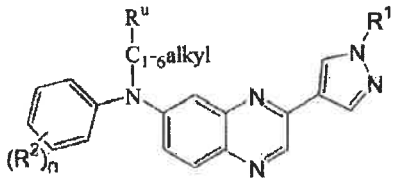


(XXX)

["alkyl" = alchile]

o

(ii) la reazione di un composto della formula (IX) o (IX'):



(IX) : R^u is -O-$S(=O)_2$-CH_3

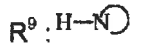
(IX') : R^u is Cl

["alkyl" = alchile;

"is" = è]

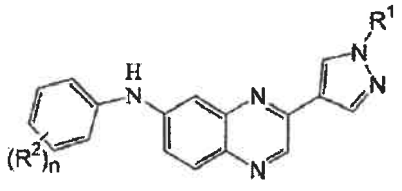
o una relativa forma protetta, con un'ammina appropriatamente sostituita o un reattivo derivato reattivo, come per esempio $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) o un anello contenente azoto idoneo all'interno della definizione di

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



(XXI), per esempio in un recipiente sigillato, in presenza di una base idonea, e/o in presenza o in assenza di un solvente; o

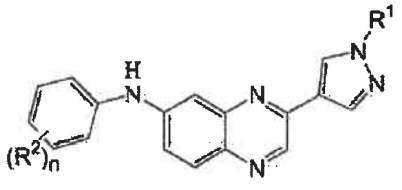
(iii) la reazione di un composto della formula (VI):



(VI)

o una relativa forma protetta, con un composto di formula W_6-C_{1-6}alchil-$NR^{10}P$ in cui P rappresenta un gruppo protettivo idoneo e W_6 rappresenta un gruppo uscente idoneo, in presenza di una base idonea, e un solvente idoneo, cui fa seguito la rimozione di P e facoltativamente la rimozione di qualsiasi ulteriore gruppo proteggente presente; o

(iv) la reazione di un composto della formula (VI):



(VI)

o una relativa forma protetta, con un composto di formula W_6-C_{1-6}alchile-NHR^{10} in cui W_6 rappresenta un gruppo uscente idoneo, in presenza di una base idonea, e un solvente idoneo;

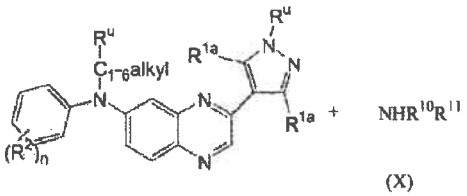
(v) la reazione di un composto di formula (XXXVI)

(XXXVI)
["alkyl" = alchile]

con idrazina in presenza di un solvente idoneo;

(vi) la reazione di un composto di formula (IX-1) in cui R^u rappresenta -O-S(=O)$_2$-CH_3,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

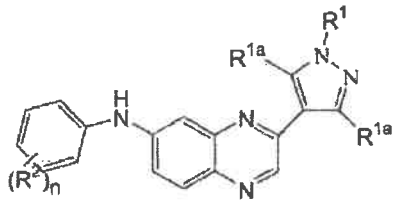


(IX-1)

["alkyl" = alchile]

con un intermedio di formula (X) in presenza di un solvente idoneo;

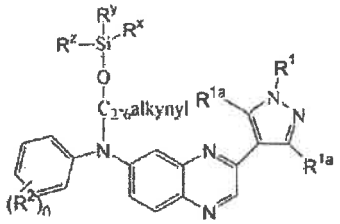
(vii) la reazione di un composto della formula (VI)



(VI)

con un intermedio di formula W_{11}-R^{3b} in cui R^{3b} rappresenta C_{2-6}alchinile facoltativamente sostituito e W_{11} rappresenta un gruppo uscente idoneo, in presenza di una base idonea e un solvente idoneo;

(viii) la reazione di un composto di formula (VIII') in cui R^x e R^y rappresentano C_{1-4}alchile, e R^z rappresenta C_{1-4}alchile o fenile,

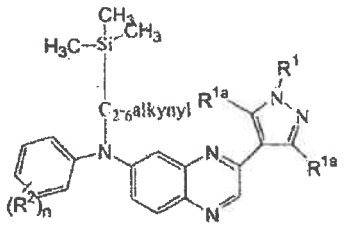


(VIII')

["alkynyl" = alchinile]

con un acido idoneo, in presenza di un solvente idoneo;

(viii) la deprotezione di un composto di formula (XXXXII)



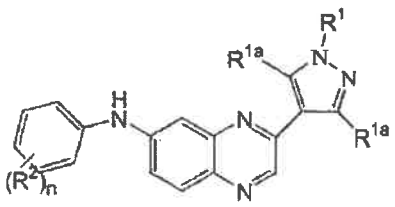
(XXXXII)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

["alkynyl" = alchinile]

in presenza di una base idonea e un solvente idoneo;

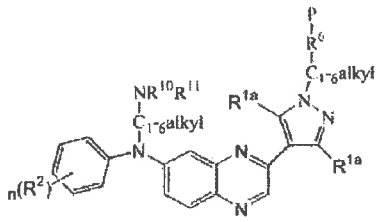
(ix) la reazione di un composto della formula (VI)



(VI)

con di(C_{1-6}alchil)vinilfosfonato in presenza di un catalizzatore idoneo e un solvente idoneo;

(x) la deprotezione di un composto di formula (XXXXI)

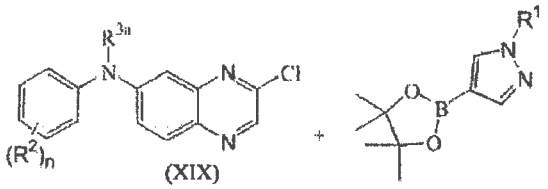


(XXXXI)

["alkyl" = alchile]

in presenza di una base idonea e un solvente idoneo;

(xi) la reazione di un composto di formula (XIX) con un composto di formula (III)

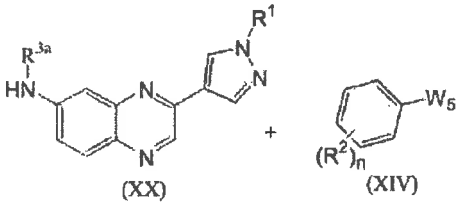


(XIX) (III)

in presenza di un catalizzatore idoneo, un ligando idoneo, una base idonea, e un solvente idoneo;

(xii) la reazione di un composto di formula (XX) in cui R^{3a} rappresenta C_{1-6}alchile facoltativamente sostituito, con un composto di formula (XIV)

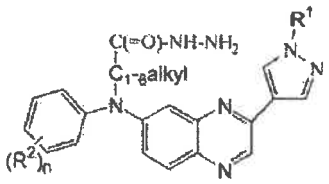
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



(XX) (XIV)

in presenza di un catalizzatore idoneo, un ligando idoneo, una base idonea, e un solvente idoneo;

(xiii) la reazione di un composto della formula (XXXI)

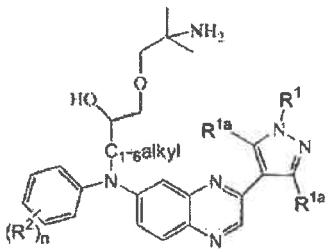


(XXXI)

["alkyl" = alchile]

con W_8-CN, in cui W_8 rappresenta un gruppo uscente idoneo, in presenza di una base idonea e un solvente idoneo;

(xiv) la reazione di un composto della formula (XXXV)

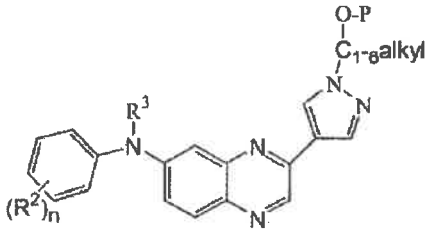


(XXXV)

["alkyl" = alchile]

con una base idonea in presenza di un solvente idoneo;

(xv) la deprotezione di un composto di formula (XXVI) in cui P rappresenta un gruppo protettivo idoneo,



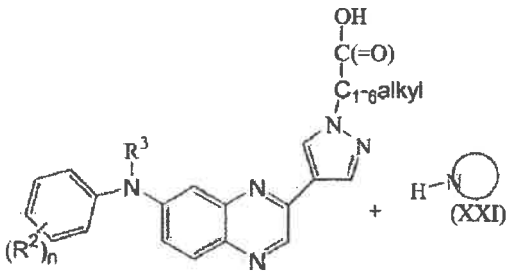
(XXVI)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

["alkyl" = alchile]

in presenza di un acido idoneo, o un agente de-sililante idoneo, e un solvente idoneo;

(xvi) la reazione di un composto di formula (XXIX) con un composto di formula (XXI)

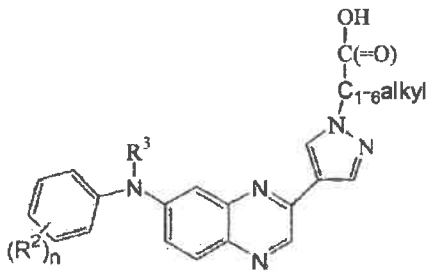


(XXIX)

["alkyl" = alchile]

in presenza di reagenti di accoppiamento peptidici idonei;

(xvii) la reazione di un composto della formula (XXIX)

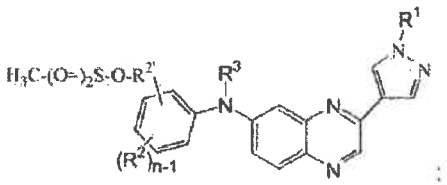


(XXIX)

["alkyl" = alchile]

con NHR^4R^5 in presenza di reagenti di accoppiamento peptidici idonei e una base idonea, e un solvente idoneo;

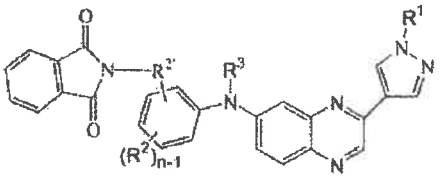
(xviii) far reagire il composto qui di seguito



con NHR^7R^8 in presenza di una base idonea e un solvente idoneo;

(xviii) la deprotezione del composto qui di seguito

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



in presenza di monoidrato di idrazina e un solvente idoneo;

in cui R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^{10}, ed n sono come definiti qui; e facoltativamente convertire in seguito un composto della formula (I) in un altro composto della formula (I).

18. Una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16.

19. Un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per l'uso in terapia.

20. Un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per l'uso nella profilassi o nel trattamento di uno stato o condizione patologico/a mediato/a da una chinasi FGFR.

21. Un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per l'uso nella profilassi o nel trattamento di un cancro.

22. Uso di un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per la fabbricazione di un medicinale per la profilassi o il trattamento di uno stato o condizione patologico/a mediato/a da una chinasi FGFR.

23. Uso di un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per la fabbricazione di un medicinale per la profilassi o il trattamento di un cancro.

24. Uso di un composto come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16 per la fabbricazione di un medicinale per la profilassi o il trattamento di uno stato o condizione patologico/a come descritto/a qui.

25. Un metodo per la profilassi o il trattamento di uno stato o condizione patologico/a mediato/a da una chinasi FGFR, il quale metodo comprende somministrare a un soggetto che ne ha necessità un composto della formula (I) come definito in qualsiasi degli enunciati da 1 a 16.

Loro sali, solvati o derivati farmaceuticamente accettabili

In questa sezione, come in tutte le altre sezioni di questa domanda, a meno che il contesto indichi diversamente, i riferimenti alla formula (I) includono riferimenti a tutti gli altri sottogruppi, preferenze, forme di realizzazione e loro esempi come definito qui.

Se non specificato diversamente, un riferimento ad un particolare composto comprende anche loro forme ioniche, sali, solvati, isomeri, tautomeri, N-ossidi, esteri, profarmaci, isotopi e forme protette, per esempio, come discusso sotto; preferibilmente, le loro forme ioniche, o loro sali o loro tautomeri o loro isomeri o loro N-ossidi o loro solvati; e più preferibilmente, le loro forme ioniche, o loro sali o loro tautomeri o loro solvati o loro forme

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

protette, ancora più preferibilmente i loro sali o tautomeri o solvati. Molti composti di formula (I) possono esistere in forma di sali, per esempio sali da aggiunta di acidi o, in certi casi, sali di basi organiche ed inorganiche quali sali di carbossilato, solfonato e fosfato. I riferimenti ai composti di formula (I) includono le forme saline dei composti. Sarà riconosciuto che riferimenti a "derivati" includono riferimenti a loro forme ioniche, sali, solvati, isomeri, tautomeri, N-ossidi, esteri, profarmaci, isotopi e forme protette.

Secondo un aspetto della descrizione viene qui fornito un composto come definito qui o un loro sale, un loro tautomero, un loro N-ossido o un loro solvato. Secondo un ulteriore aspetto della descrizione viene qui fornito un composto come definito qui o un suo sale o un suo solvato. I riferimenti ai composti di formula (I) ed a loro sottogruppi come definito qui includono all'interno del loro ambito i sali o i solvati o i tautomeri o gli N-ossidi dei composti.

Le forme saline dei composti come definiti qui sono tipicamente sali farmaceuticamente accettabili, ed esempi dei sali farmaceuticamente accettabili vengono discussi in Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pag. 1-19. Tuttavia, sali che non sono farmaceuticamente accettabili possono essere preparati anche come forme intermedie che possono quindi essere convertite in sali farmaceuticamente accettabili. Tali forme di sali non farmaceuticamente accettabili possono essere utili, per esempio, nella purificazione o nella separazione dei composti come definiti qui.

I sali come definiti qui possono essere sintetizzati dal composto progenitore che contiene un gruppo funzionale basico o acido mediante metodi chimici convenzionali quali metodi descritti in *Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use*, a cura di P. Heinrich Stahl e Camille G. Wermuth, ISBN: 3-90639-026-8, copertina rigida, 388 pagine, agosto 2002. Generalmente, tali sali possono essere preparati facendo reagire le forme di acido o di base libere di questi composti con la base o con l'acido appropriati in acqua o in un solvente organico, o in una miscela dei due; in generale, vengono utilizzati mezzi non acquosi quali etere, acetato di etile, etanolo, isopropanolo, o acetonitrile. I composti come definiti qui possono esistere come mono-sali o di-sali in relazione alla pKa dell'acido da cui si forma il sale.

Sali da aggiunta di acidi possono essere formati con un'ampia varietà di acidi, sia inorganici che organici. Esempi di sali da aggiunta di acidi includono sali formati con un acido scelto nel gruppo composto dagli acidi acetico, 2,2-dicloroacetico, adipico, alginico, ascorbico (per esempio L-ascorbico), L-aspartico, benzensolfonico, benzoico, 4-acetammidobenzoico, butanoico, (+) canforico, canforsolfonico, (+)-(1S)-canfor-10-solfonico, caprinico, caproico, caprilico, cinnamico, citrico, ciclamico, dodecilsolforico, etan-1,2-disolfonico, etansolfonico, 2-idrossietansolfonico, formico, fumarico, galattarico, gentisico, glucoeptonico, D-gluconico, glucuronico (per esempio D-glucuronico), glutammico (per esempio L-glutammico), α-ossoglutarico, glicolico, ippurico, bromidrico, cloridrico, iodidrico, isetionico, lattico (per esempio (+)-L-lattico, (±)-DL-lattico), lattobionico,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

maleico, malico, (-)-L-malico, malonico, (±)-DL-mandelico, metansolfonico, naftalensolfonico (per esempio naftalen-2-solfonico), naftalen-1,5-disolfonico, 1-idrossi-2-naftoico, nicotinico, nitrico, oleico, orotico, ossalico, palmitico, pamoico, fosforico, propionico, L-piroglutammico, piruvico, salicilico, 4-amminosalicilico, sebacico, stearico, succinico, solforico, tannico, (+)-L-tartarico, tiocianico, toluensolfonico (per esempio p-toluensolfonico), undecilenico e valerico, così come amminoacidi acilati e resine a scambio cationico.

Un gruppo particolare di sali consiste di sali formati da acidi acetico, cloridrico, iodidrico, fosforico, nitrico, solforico, citrico, lattico, succinico, maleico, malico, isetionico, fumarico, benzensolfonico, toluensolfonico, metansolfonico (mesilato), etansolfonico, naftalensolfonico, valerico, acetico, propanoico, butanoico, malonico, glucuronico e lattobionico. Un altro gruppo di sali da aggiunta di acidi comprende sali formati da acidi acetico, adipico, ascorbico, aspartico, citrico, DL-lattico, fumarico, gluconico, glucuronico, ippurico, cloridrico, glutammico, DL-malico, metansolfonico, sebacico, stearico, succinico e tartarico.

e il composto è anionico, o ha un gruppo funzionale che può essere anionico (per esempio, -COOH può essere $-COO^-$), allora un sale può essere formato con un catione adatto. Esempi di cationi inorganici adatti includono, ma senza limitazione, ioni di metalli alcalini quali Na^+ e K^+, cationi di metalli alcalinoterrosi quali Ca^{2+} e Mg^{2+}, ed altri cationi quali Al^{3+}. Esempi di cationi organici adatti includono, ma senza limitazione, ione ammonio (cioè, NH_4^+) e ioni ammonio sostituiti (per esempio, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+).

Esempi di alcuni ioni ammonio sostituiti adatti sono quelli derivati da: etilammina, dietilammina, dicicloesilammina, trietilammina, butilammina, etilendiammina, etanolammina, dietanolammina, piperazina, benzilammina, fenilbenzilammina, colina, meglumina, e trometamina, così come amminoacidi, quali lisina ed arginina. Un esempio di uno ione ammonio quaternario comune è $N(CH_3)_4^+$.

Dove i composti di formula (I) contengono una funzione amminica, questi possono formare sali d'ammonio quaternario, per esempio mediante reazione con un agente alchilante secondo metodi ben noti alla persona esperta. Tali composti d'ammonio quaternario sono nell'ambito della formula (I). I composti di formula (I) contenenti una funzione amminica possono anche formare N-ossidi. Un riferimento qui ad un composto di formula (I) che contiene una funzione amminica comprende anche l'N-ossido. Dove un composto contiene diverse funzioni amminiche, uno o più di un atomo di azoto possono essere ossidati per formare un N-ossido. Esempi particolari di N-ossidi sono gli N-ossidi di un'ammina terziaria o un atomo di azoto di un eterociclo contenente azoto. N-ossidi possono essere formati mediante il trattamento dell'ammina corrispondente con un agente ossidante quale perossido di idrogeno o un peracido (per esempio un acido perossicarbossilico), si veda per esempio *Advanced Organic Chemistry*, di Jerry March, quarta edizione, Wiley Interscience, pagine. Più in particolare, N-ossidi possono essere preparati mediante la procedura di L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) in cui il composto amminico viene fatto reagire con acido m-cloroperossibenzoico (MCPBA), per esempio, in un solvente inerte

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

quale diclorometano.

I composti come definiti qui possono formare solvati, per esempio con acqua (cioè, idrati) o solventi organici comuni. Come utilizzato qui, il termine "solvato" significa un'associazione fisica dei composti come definiti qui con una o più molecole di solvente. Questa associazione fisica implica gradi variabili di legame ionico e covalente, compreso il legame a idrogeno. In certi casi il solvato sarà in grado di essere isolato, per esempio quando una o più molecole di solvente sono incorporate nel reticolo cristallino del solido cristallino. Il termine "solvato" è inteso comprendere solvati sia in fase di soluzione sia isolabili. Esempi non limitanti di solvati adatti includono composti come definiti qui in combinazione con acqua, isopropanolo, etanolo, metanolo, DMSO, acetato di etile, acido acetico o etanolammina e simili. I composti come definiti qui possono esercitare i loro effetti biologici mentre sono in soluzione.

I solvati sono ben noti nella chimica farmaceutica. Possono essere importanti per i procedimenti per la preparazione di una sostanza (per esempio in relazione alla loro purificazione, all'immagazzinamento della sostanza (per esempio alla sua stabilità) e alla facilità di manipolazione della sostanza e sono spesso formati come parte degli stadi di isolamento o purificazione di una sintesi chimica. Una persona esperta nell'arte può determinare per mezzo di tecniche standard e utilizzate da tempo se si sono formati un idrato o un altro solvato, mediante le condizioni di isolamento o le condizioni di purificazione utilizzate per preparare un dato composto. Esempi di tali tecniche includono analisi termogravimetrica (TGA), calorimetria differenziale a scansione (DSC), cristallografia a raggi X (per esempio cristallografia a raggi X di cristalli singoli o diffrazione di raggi X di polveri) e NMR allo stato solido (SS-NMR, nota anche come NMR con rotazione all'angolo magico o MAS-NMR). Tali tecniche sono parte della serie di strumenti analitici standard del chimico esperto tanto quanto NMR, IR, HPLC e MS. In alternativa la persona esperta può intenzionalmente formare un solvato utilizzando le condizioni di cristallizzazione che includono una quantità del solvente richiesta per il particolare solvato. In seguito, i metodi standard descritti sopra possono essere utilizzati per stabilire se si sono formati solvati. È inoltre compreso dalla formula (I) qualsiasi complesso (per esempio complessi di inclusione o clatrati con composti quali ciclodestrine, o complessi con metalli) dei composti.

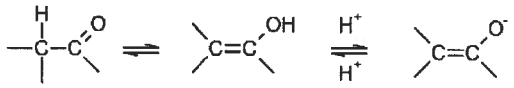
Inoltre, i composti come definiti qui possono avere una o più forme polimorfe (cristalline) o amorfe.

Composti di formula (I) possono esistere in un certo numero di isomeri geometrici differenti, e le forme tautomeriche ed i riferimenti ai composti di formula (I) includono tutte tali forme.

A scanso di equivoci, dove un composto può esistere in una di diverse forme isomeriche geometriche o tautomeriche e solo uno viene descritto specificamente o mostrato, tutti gli altri sono tuttavia compresi dalla formula (I). Altri esempi di forme tautomeriche includono, per esempio, forme cheto, di enolo, e di enolato, per esempio, come nelle seguenti coppie tautomeriche: cheto/enolo (illustrato sotto), immina/enammina,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

ammide/imminoalcol, ammidina/enediammine, nitroso/ossima, tiochetone/enetiolo, e nitro/aci-nitro.



keto enol enolate

["keto" = cheto

"enol" = enolo

"enolate" = enolato]

Dove composti di formula (I) contengono uno o più centri chirali, e possono esistere in forma di due o più isomeri ottici, i riferimenti ai composti di formula (I) includono tutte le loro forme isomeriche ottiche (per esempio enantiomeri, epimeri e diastereoisomeri), come isomeri ottici singoli o come miscele (per esempio miscele racemiche) di due o più isomeri ottici, a meno che il contesto richieda diversamente. Gli isomeri ottici possono essere caratterizzati e identificati mediante la loro attività ottica (cioè come isomeri + e -, o isomeri d e l) oppure possono essere caratterizzati in termini della loro stereochimica assoluta utilizzando la nomenclatura "R ed S" sviluppata da Cahn, Ingold e Prelog, si veda *Advanced Organic Chemistry* di Jerry March, quarta edizione, John Wiley & Sons, New York, 1992, pagine 109-114, e si veda anche Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Gli isomeri ottici possono essere separati mediante un certo numero di tecniche compresa la cromatografia chirale (cromatografia su un supporto chirale) e tali tecniche sono ben note alla persona esperta nell'arte. Come alternativa alla cromatografia chirale, gli isomeri ottici possono essere separati formando sali diastereoisomerici con acidi chirali quali acido (+)-tartarico, acido (-)-piroglutammico, acido (-)-di-toluoil-L-tartarico, acido (+)-mandelico, acido (-)-malico, e (-)-canforsolfonico, separando i diastereoisomeri mediante cristallizzazione preferenziale, e quindi dissociando i sali a dare il singolo enantiomero della base libera.

Dove i composti di formula (I) esistono come due o più forme isomeriche ottiche, un enantiomero in una coppia di enantiomeri può esibire vantaggi rispetto all'altro enantiomero, per esempio, in termini di attività biologica. Così, in certe circostanze, può essere desiderabile utilizzare come agente terapeutico solo uno di una coppia di enantiomeri, o solo uno di una pluralità di diastereoisomeri. Conseguentemente, la descrizione fornisce composizioni contenenti un composto di formula (I) avente uno o più centri chirali, in cui almeno il 55% (per esempio almeno il 60%, il 65%, il 70%, il 75%, l'80%, l'85%, il 90% o il 95%) del composto di formula (I) è presente come singolo isomero ottico (per esempio enantiomero o diastereoisomero). In una forma di realizzazione generale, il 99% o più (per esempio sostanzialmente tutto) della quantità totale del composto di formula (I) può essere presente come singolo isomero ottico (per esempio enantiomero o diastereoisomero).

I composti come definiti qui includono composti con una o più sostituzioni isotopiche, ed un riferimento ad un particolare elemento comprende nel

Marco Giovanni Mari
USBM - BPI-090

proprio ambito tutti gli isotopi dell'elemento. Per esempio, un riferimento a idrogeno comprende nel proprio ambito ^{1}H, ^{2}H (D), e ^{3}H (T). In modo simile, riferimenti a carbonio ed ossigeno includono all'interno del loro ambito rispettivamente ^{12}C, ^{13}C e ^{14}C e ^{16}O e ^{18}O. Gli isotopi possono essere radioattivi o non radioattivi. In una forma di realizzazione dell'invenzione, i composti non contengono isotopi radioattivi. Tali composti sono preferiti per uso terapeutico. In un'altra forma di realizzazione, tuttavia, il composto può contenere uno o più radioisotopi. Composti contenenti tali radioisotopi possono essere utili in un contesto diagnostico.

Anche esteri quali esteri di acidi carbossilici ed esteri di acilossi dei composti di formula (I) recanti un gruppo di acido carbossilico o un gruppo idrossile sono compresi dalla formula (I). In una forma di realizzazione, la formula (I) comprende nel proprio ambito esteri di composti di formula (I) recanti un gruppo di acido carbossilico o un gruppo idrossile. In un'altra forma di realizzazione, la formula (I) non include nel suo ambito esteri di composti di formula (I) recanti un gruppo di acido carbossilico o un gruppo idrossile. Esempi di esteri sono composti contenenti il gruppo -C(=O)OR, in cui R è un sostituente estereo, per esempio, un gruppo C_{1-6} alchile, un gruppo eterociclile, o un gruppo C_{5-20} arile, preferibilmente un gruppo C_{1-6} alchile. Esempi particolari di gruppi esterei includono, ma senza limitazione, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, e -C(=O)OPh. Esempi di gruppi acilossi (estere inverso) sono rappresentati da -OC(=O)R, in cui R è un sostituente acilossi, per esempio, un gruppo C_{1-7} alchile, un gruppo C_{3-20} eterociclile, o un gruppo C_{5-20} arile, preferibilmente un gruppo C_{1-7} alchile. Esempi particolari di gruppi acilossi includono, ma senza limitazione, $-OC(=O)CH_3$ (acetossi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, e $-OC(=O)CH_2Ph$.

Per esempio, alcuni profarmaci sono esteri del principio attivo (per esempio, un estere fisiologicamente accettabile metabolicamente labile). Con "profarmaci" si intende per esempio qualsiasi composto che viene convertito *in vivo* in un composto biologicamente attivo di formula (I). Durante il metabolismo, il gruppo estere (-C(=O)OR) viene scisso a dare il farmaco attivo. Tali esteri possono essere formati mediante esterificazione, per esempio, di qualsiasi dei gruppi acidi carbossilici (-C(=O)OH) nel composto progenitore, con la precedente protezione, dove appropriato, di qualsiasi altro gruppo reattivo presente nel composto progenitore, cui segue la deprotezione se richiesta.

Esempi di tali esteri metabolicamente labili includono quelli di formula -C(=O)OR in cui R è: C_{1-6}alchile (per esempio, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C_{1-6}amminoalchile [per esempio, amminoetile; 2-(N,N-dietilammino)etile; 2-(4-morfolino)etile); ed acilossi-C_{1-7}alchile [per esempio, acilossimetile; acilossietile; pivaloilossimetile; acetossimetile; 1-acetossietile; 1-(1-metossi-1-metil)etilcarbonilossietile; 1-(benzoilossi)etile; isopropossicarbonilossimetile; 1-isopropossicarbonilossietile; cicloesilcarbonilossimetile; 1-cicloesilcarbonilossietile; cicloesilossicarbonilossimetile; 1-cicloesilossicarbonilossietile; (4-tetraidropiranilossi)carbonilossimetile; 1-(4-tetraidropiranilossi)carbonilossietile; (4-tetraidropiranil)carbonilossimetile; e 1-(4-tetraidropiranil)carbonilossietile]. Inoltre, alcuni profarmaci sono attivati enzimaticamente a dare il

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

principio attivo, o un composto che, a seguito di un'ulteriore reazione chimica, dà il principio attivo (quali, per esempio, in terapia con enzimi attivatori di profarmaci diretti da antigeni (ADEPT), terapia con enzimi attivatori di profarmaci diretti da geni (GDEPT) e terapia con enzimi attivatori di profarmaci diretta da ligandi (LIDEPT) ecc.). Per esempio, il profarmaco può essere un derivato di uno zucchero o un altro coniugato glicosidico, o può essere un derivato estereo di un amminoacido.

Protein tirosin chinasi (PTK)

I composti come definiti qui inibiscono o modulano l'attività di certe tirosin chinasi, e così i composti saranno utili nel trattamento o nella profilassi, in particolare nel trattamento, di stati patologici o di condizioni mediate da quelle tirosin chinasi, in particolare FGFR.

FGFR

La famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGF) dei recettori protein tirosin chinasici (PTK) regola una serie diversa di funzioni fisiologiche comprese mitogenesi, guarigione di ferite, differenziazione ed angiogenesi cellulare, e sviluppo. La crescita di cellule sia normali sia maligne così come la proliferazione è influenzata da variazioni nella concentrazione locale degli FGF, molecole trasduzione del segnale extracellulari che agiscono come fattori autocrini così come paracrini. La trasduzione del segnale di FGF autocrino può essere particolarmente importante nella progressione di tumori dipendenti da ormoni steroidei per uno stato indipendente dagli ormoni. Gli FGF ed i loro recettori vengono espressi a livelli aumentati in diversi tessuti e linee cellulari e si ritiene che la sovraespressione contribuisca al fenotipo maligno. Inoltre, un certo numero di oncogeni sono omologhi di geni codificanti recettori dei fattori di crescita, e vi è un potenziale per l'attivazione aberrante della trasduzione del segnale dipendente da FGF nel cancro del pancreas umano (Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al. Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)).

I due membri prototipo sono il fattore di crescita dei fibroblasti acido (aFGF o FGF1) ed il fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF o FGF2), e ad oggi, sono stati identificati almeno venti membri distinti della famiglia dell'FGF. La risposta cellulare agli FGF viene trasmessa attraverso quattro tipi di recettori del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) protein tirosin-chinasico ad affinità elevata transmembranale numerati da 1 a 4 (da FGFR1 a FGFR4).

La distruzione della via metabolica di FGFR1 dovrebbe influenzare la proliferazione delle cellule tumorali poiché questa chinasi viene attivata in molti tipi di tumore oltre alle cellule endoteliali proliferanti. La sovraespressione e l'attivazione di FGFR1 nella vascolarizzazione associata al tumore ha suggerito un ruolo per queste molecole nell'angiogenesi tumorale.

Uno studio recente ha mostrato un collegamento tra l'espressione di FGFR1 e la tumorigenicità in carcinomi lobulari classici (CLC). I CLC sono

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

responsabili del 10%-15% di tutti i tumori della mammella e, in generale, mancano dell'espressione di p53 e di Her2 mantenendo al contempo l'espressione del recettore degli estrogeni. Un'amplificazione genica di 8p12-p11.2 è stata dimostrata in ~50% dei casi di CLC e questo è stato mostrato che era legato ad un'espressione aumentata di FGFR1. Studi preliminari con siRNA diretti nei confronti di FGFR1, o con un inibitore a piccola molecola del recettore, hanno mostrato che linee cellulari che recano questa amplificazione sono particolarmente sensibili all'inibizione di questa via di trasduzione del segnale. Il rabdomiosarcoma (RMS) è il sarcoma pediatrico dei tessuti molli più comune e probabilmente risulta da proliferazione e differenziazione anormali durante la miogenesi scheletrica. FGFR1 è sovraespresso in tumori di rabdomiosarcoma primari ed è associato all'ipometilazione di un'isola di CpG 5' e all'espressione anormale dei geni AKT1, NOG e BMP4.

Il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2 ha affinità elevata per i fattori di crescita dei fibroblasti acidi e/o basici, così come per i ligandi del fattore di crescita dei cheratinociti. Il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2 propaga anche gli effetti osteogenici potenti degli FGF durante la crescita e la differenziazione degli osteoblasti. È stato mostrato che le mutazioni nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2, che portano ad alterazioni funzionali del complesso, inducono un'ossificazione anormale delle suture craniche (craniosinostosi), implicando un ruolo importante della trasduzione del segnale di FGFR nella formazione ossea intramembranosa. Per esempio, nella sindrome di Apert (AP), caratterizzata da ossificazione prematura delle suture craniche, la maggior parte dei casi è associata a mutazioni puntiformi che generano un'acquisizione di funzione nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2. Inoltre, lo screening della mutazione in pazienti con craniosinostosi sindromiche indica che un certo numero di mutazioni di *FGFR2* ricorrente è responsabile di forme gravi della sindrome di Pfeiffer. Mutazioni particolari di FGFR2 includono W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R in FGFR2.

Diverse gravi anormalità nello sviluppo scheletrico umano, comprese le sindromi di Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata di Beare-Stevenson, e Pfeiffer sono associate alla comparsa di mutazioni nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2. La maggior parte, se non tutti, i casi della sindrome di Pfeiffer (PS) è anch'essa causati da mutazione de novo del gene del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2, ed è stato recentemente mostrato che mutazioni nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2 rompono una delle regole cardinali che governano la specificità del ligando. E precisamente, due forme di splicing mutanti del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti, FGFR2c e FGFR2b, hanno acquisito la capacità di legarsi a ligandi FGF atipici, e di essere attivate da questi. Questa perdita di specificità del ligando porta a trasduzione del segnale aberrante e suggerisce che i fenotipi gravi di queste sindromi patologiche risultino da attivazione dipendente da ligando ectopico del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2.

Aberrazioni genetiche della tirosin chinasi recettoriale FGFR3 quali traslocazioni cromosomiche o mutazioni puntiformi risultano in recettori FGFR3

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

espressi ectopicamente o deregolati, costitutivamente attivi. Tali anormalità sono legate ad un sottoinsieme di mielomi multipli e nei carcinomi della vescica, epatocellulari, orali a cellule squamose e cervicali. Conseguentemente, inibitori di FGFR3 sarebbero utili nel trattamento del mieloma multiplo, dei carcinomi della vescica e cervicali. FGFR3 è anche sovraespresso nel cancro della vescica, in particolare nel cancro invasivo alla vescica. FGFR3 è frequentemente attivato da una mutazione nel carcinoma uroteliale (CU). Un'espressione aumentata è stata associata ad una mutazione (l'85% dei tumori mutanti ha mostrato espressione a livelli elevati) ma anche il 42% di tumori senza alcuna mutazione rilevabile ha mostrato sovraespressione, compresi molti tumori invasivi del muscolo.

La sovraespressione di FGFR4 è stata legata ad una prognosi sfavorevole in carcinomi sia della prostata sia della tiroide. Inoltre un polimorfismo della linea germinale (Gly388Arg) è associato all'incidenza aumentata di tumori di polmone, mammella, colon, fegato (HCC) e prostata. Inoltre, è stato trovato anche che una forma troncata di FGFR4 (comprendente il dominio chinasico) è presente nel 40% tumori della ghiandola pituitaria ma non presente nel tessuto normale. La sovraespressione di FGFR4 è stata osservata in tumori di fegato, colon e polmonari. FGFR4 è stato implicato nel cancro colorettale e del fegato dove l'espressione del suo ligando FGF19 è frequentemente elevata.

Le condizioni fibrotiche sono un problema medico importante risultante da deposizione anormale o eccessiva di tessuto fibroso. Questo avviene in molte malattie, comprese cirrosi epatica, glomerulonefrite, fibrosi polmonare, fibrosi sistemica, artrite reumatoide, così come il processo naturale di guarigione delle ferite. I meccanismi della fibrosi patologica non sono del tutto chiari ma si ritiene che risultino dalle azioni di varie citochine (compresi fattore di necrosi tumorale (TNF), fattori di crescita dei fibroblasti (FGF), fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e fattore di crescita trasformante beta (TGFβ) coinvolti nella proliferazione dei fibroblasti e nella deposizione di proteine della matrice extracellulare (compresi collagene e fibronectina). Questo risulta nell'alterazione della struttura e della funzione del tessuto e nella successiva patologia.

Un certo numero di studi preclinici ha dimostrato la sovraregolazione di fattori di crescita dei fibroblasti in modelli preclinici di fibrosi polmonare. È stato riportato che TGFβ1 e PDGF sono coinvolti nel processo fibrogenico ed un ulteriore studio pubblicato suggerisce che l'aumento di FGF ed il conseguente incremento nella proliferazione dei fibroblasti possa essere in risposta a TGFβ1 elevato. Il potenziale beneficio terapeutico di colpire il meccanismo fibrotico in condizioni quali la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è suggerito dall'effetto clinico riportato dell'agente antifibrotico pirfenidone. La fibrosi polmonare idiopatica (indicata anche come alveolite fibrosante criptogenica) è una condizione progressiva che implica la cicatrizzazione del polmone. Gradualmente, le sacche d'aria dei polmoni sono sostituite da tessuto fibrotico, che diventa più spesso, causando una perdita irreversibile della capacità del tessuto di trasferire ossigeno nel circolo sanguigno. I sintomi della condizione includono fiato corto, tosse secca cronica, stanchezza, dolore toracico e mancanza di appetito che risulta in perdita di peso rapida. La condizione è estremamente grave con

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

approssimativamente il 50% di mortalità dopo 5 anni.

Come tali, i composti che inibiscono FGFR saranno utili nel fornire un mezzo per prevenire la crescita o indurre l'apoptosi in tumori, in particolare inibendo l'angiogenesi. È quindi atteso che i composti si dimostreranno utili nel trattamento o nella prevenzione di disturbi proliferativi quali tumori. In particolare, tumori con mutanti attivanti delle tirosin chinasi recettoriali o sovraregolazione delle tirosin chinasi recettoriali possono essere particolarmente sensibili agli inibitori. Anche i pazienti con mutanti attivanti di qualsiasi delle isoforme delle RTK specifiche discusse qui possono trovare il trattamento con inibitori di RTK particolarmente vantaggioso.

Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR)

Le malattie proliferative croniche sono spesso accompagnate da angiogenesi profonda, che può contribuire a uno stato infiammatorio e/o proliferativo, o mantenerlo, o che porta alla distruzione tissutale attraverso la proliferazione invasiva dei vasi sanguigni.

L'angiogenesi viene generalmente utilizzata per descrivere lo sviluppo di vasi sanguigni nuovi o di ricambio, o la neovascolarizzazione. È un procedimento normale necessario e fisiologico mediante il quale viene stabilita la vascolarizzazione nell'embrione. L'angiogenesi non avviene, in generale, nella maggior parte dei tessuti adulti normali, essendo eccezioni i siti di ovulazione, le mestruazioni e la guarigione di ferite. Molte malattie, tuttavia, sono caratterizzate da angiogenesi persistente e disordinata. Per esempio, nell'artrite, nuovi vasi sanguigni capillari invadono l'articolazione e distruggono la cartilagine. Nel diabete (e in molte malattie dell'occhio differenti), vasi nuovi invadono la macula o la retina o altre strutture oculari, e possono causare cecità. Il procedimento dell'aterosclerosi è stato legato all'angiogenesi. La crescita tumorale e la metastasi sono state trovate essere dipendenti dall'angiogenesi.

Il riconoscimento del coinvolgimento dell'angiogenesi nelle malattie principali è stato accompagnato dalla ricerca per identificare e sviluppare inibitori dell'angiogenesi. Questi inibitori sono in generale classificati in risposta a bersagli discreti nella cascata dell'angiogenesi, quale attivazione delle cellule endoteliali mediante un segnale angiogenico; sintesi e rilascio degli enzimi degradativi; migrazione di cellule endoteliali; proliferazione di cellule endoteliali; e formazione di tubuli capillari. L'angiogenesi, quindi, avviene in molti stadi e sono in corso tentativi per scoprire e per sviluppare composti che funzionino per bloccare l'angiogenesi a questi vari stadi.

Vi sono pubblicazioni che insegnano che inibitori dell'angiogenesi, che funzionano mediante meccanismi diversi, sono vantaggiosi in malattie quali cancro e metastasi, malattie oculari, artrite ed emangioma.

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), un polipeptide, è mitogeno per le cellule endoteliali *in vitro* e stimola risposte angiogeniche *in vivo*. VEGF è anche stato associato a un'angiogenesi inappropriata. I VEGFR sono proteine tirosin chinasi (PTK). Le PTK catalizzano la

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

fosforilazione di residui di tirosina specifici nelle proteine coinvolte nella funzione cellulare regolando così la crescita, la sopravvivenza e la differenziazione cellulare.

Sono stati identificati tre recettori PTK per VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) e VEGFR-3 (Flt-4). Questi recettori sono coinvolti nell'angiogenesi e partecipano alla trasduzione del segnale. Di particolare interesse è VEGFR-2, che è un recettore PTK transmembranale espresso principalmente nelle cellule endoteliali. Un'attivazione di VEGFR-2 da parte di VEGF è un passaggio critico nella via di trasduzione del segnale che dà inizio all'angiogenesi tumorale. L'espressione di VEGF può essere costitutiva per le cellule tumorali e può anche essere sovraregolata in risposta a certi stimoli. Uno di tali stimoli è un'ipossia, dove l'espressione di VEGF è sovraregolata sia nel tumore che nei tessuti ospiti associati. Il ligando VEGF attiva VEGFR-2 legandosi al suo sito di legame di VEGF extracellulare. Questo porta ad una dimerizzazione dei recettori di VEGFR e all'autofosforilazione dei residui di tirosina nel dominio chinasico intracellulare di VEGFR- 2. Il dominio chinasico funziona per trasferire un fosfato dall'ATP ai residui di tirosina, fornendo così siti di legame per proteine di trasduzione del segnale a valle di VEGFR-2, portando infine all'inizio dell'angiogenesi.

L'inibizione al sito di legame del dominio chinasico di VEGFR-2 potrebbe bloccare la fosforilazione dei residui di tirosina e servire per ostacolare l'inizio dell'angiogenesi.

L'angiogenesi è un processo fisiologico della formazione di nuovi vasi sanguigni mediato da varie citochine chiamate fattori angiogenici. Sebbene il suo potenziale ruolo patofisiologico in tumori solidi è stato studiato in modo approfondito per più di 3 decenni, il potenziamento dell'angiogenesi nella leucemia linfocitica cronica (LLC) ed in altri disturbi ematologici maligni è stato riconosciuto più recentemente. Un livello aumentato di angiogenesi è stato documentato mediante vari metodi sperimentali sia nel midollo osseo sia in linfonodi di pazienti con LLC. Sebbene il ruolo dell'angiogenesi nella fisiopatologia di questa malattia rimanga da essere spiegato completamente, i dati sperimentali suggeriscono che diversi fattori angiogenici svolgono un ruolo nella progressione della malattia. Marcatori biologici dell'angiogenesi sono anche stati mostrati essere di pertinenza prognostica nella LLC. Questo indica che inibitori di VEGFR possono anche essere vantaggiosi per pazienti con leucemia quale LLC.

Affinché una massa tumorale cresca oltre una dimensione critica, essa deve sviluppare una vascolarizzazione associata. È stato proposto che l'avere come bersaglio la vascolarizzazione di un tumore limiterebbe l'espansione del tumore e potrebbe essere una terapia utile del cancro. Osservazioni della crescita tumorale hanno indicato che piccole masse tumorali possono persistere in un tessuto senza alcuna vascolarizzazione specifica del tumore. L'arresto della crescita di tumori non vascolarizzati è stato attribuito agli effetti dell'ipossia al centro del tumore. Più recentemente, è stata identificata una varietà di fattori proangiogenici e antiangiogenici ed ha portato al concetto dello "switch angiogenico", un procedimento in cui la

Marco Giovanni Mari
USBM - OPI-090

distruzione del rapporto normale di stimoli e di inibitori angiogenici in una massa tumorale permette la vascolarizzazione autonoma. Lo switch angiogenico sembra essere controllato dalle stesse alterazioni genetiche che guidano la conversione maligna: l'attivazione di oncogeni e la perdita di geni soppressori tumorali. Diversi fattori di crescita agiscono come regolatori positivi dell'angiogenesi. Al primo posto tra questi sono il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), il fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF) e l'angiogenina. Proteine quali trombospondina (Tsp-1), angiostatina ed endostatina funzionano come regolatori negativi dell'angiogenesi.

L'inibizione del VEGFR2 ma non del VEGFR1 ostacola marcatamente lo switch angiogenico, l'angiogenesi persistente e la crescita tumorale iniziale in un modello di topo. In tumori in stadio avanzato, è emersa la resistenza fenotipica al blocco di VEGFR2, poiché i tumori crescevano di nuovo durante il trattamento dopo un periodo iniziale della soppressione della crescita. Questa resistenza al blocco di VEGF implica la riattivazione dell'angiogenesi tumorale, indipendente da VEGF ed associata all'induzione mediata da ipossia di altri fattori proangiogenici, compresi membri della famiglia FGF. Questi altri segnali proangiogenici sono funzionalmente implicati nella rivascolarizzazione e nella ricrescita di tumori nella fase di evasione, poiché il blocco di FGF danneggia la progressione malgrado l'inibizione di VEGF.

Vi è prova per la normalizzazione di vasi sanguigni del glioblastoma in pazienti trattati con un inibitore del recettore tirosin chinasico pan-VEGF, AZD2171, in uno studio di fase 2. La determinazione mediante MRI della normalizzazione dei vasi in combinazione con biomarcatori circolanti fornisce un mezzo efficace per verificare la risposta ad agenti antiangiogenici.

PDGFR

Un tumore maligno è il prodotto della proliferazione cellulare incontrollata. La crescita cellulare viene controllata da un bilancio delicato tra fattori che promuovono la crescita e che inibiscono la crescita. Nel tessuto normale la produzione e l'attività di questi fattori risulta in cellule differenziate che crescono in un modo controllato e regolato, il che mantiene la normale integrità e funzionamento dell'organo. La cellula maligna è sfuggita a questo controllo; l'equilibrio naturale è disturbato (attraverso una varietà di meccanismi) e non regolato, avviene una crescita cellulare anormale. Un fattore di crescita d'importanza nello sviluppo del tumore è il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) che comprende una famiglia di fattori di crescita peptidici che trasduce il segnale attraverso recettori tirosin chinasici della superficie cellulare (PDGFR) e stimola varie funzioni cellulari comprese crescita, proliferazione e differenziazione.

Vantaggi di un inibitore selettivo

Lo sviluppo di inibitori della chinasi FGFR con un profilo di selettività differenziato fornisce una nuova opportunità per utilizzare questi agenti mirati in sottogruppi di pazienti la cui malattia è guidata dalla deregolazione di FGFR. I composti che mostrano azione inibitoria ridotta su ulteriori chinasi,

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

in particolare VEGFR2 e PDGFR-beta, offrono l'opportunità di avere un effetto collaterale o un profilo di tossicità differenziati e come tali permettono un trattamento più efficace di queste indicazioni. Inibitori di VEGFR2 e PDGFR-beta sono associati a tossicità quali ipertensione o edema rispettivamente. Nel caso di inibitori di VEGFR2 questo effetto ipertensivo è spesso limitante la dose, può essere controindicato in certe popolazioni di pazienti e richiede la gestione clinica.

Attività biologica e usi terapeutici

I composti come definiti qui, e loro sottogruppi, hanno attività inibente o modulante il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) e/o attività inibente o modulante il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), e/o attività inibente o modulante il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), e che sarà utile nella prevenzione o nel trattamento di stati patologici o di condizioni qui descritte. Inoltre i composti come definiti qui, e loro sottogruppi, saranno utili nella prevenzione o nel trattamento di malattie o di condizioni mediate dalle chinasi. I riferimenti alla prevenzione o alla profilassi o al trattamento di uno stato o di una condizione patologici quali il cancro includono all'interno del loro ambito l'alleviare o il ridurre l'incidenza del cancro.

Come utilizzato qui, il termine "modulazione", come applicato all'attività di una chinasi, è inteso definire un cambiamento nel livello di attività biologica della protein chinasi. Così, la modulazione comprende variazioni fisiologiche che influenzano un aumento o una riduzione nell'attività della protein chinasi pertinente. In quest'ultimo caso, la modulazione può essere descritta come "inibizione". La modulazione può presentarsi direttamente o indirettamente, e può essere mediata da qualsiasi meccanismo ed a qualsiasi livello fisiologico, compresi per esempio a livello dell'espressione genica (comprese per esempio trascrizione, traduzione e/o modificazione post-traduzionale), a livello dell'espressione di geni codificanti elementi regolatori che agiscono direttamente o indirettamente sui livelli dell'attività chinasica. Così, la modulazione può implicare l'espressione elevata/soppressa o la sovraespressione o la sottoespressione di una chinasi, compresa l'amplificazione genica (cioè copie multiple del gene) e/o l'espressione aumentata o ridotta mediante un effetto trascrizionale, così come l'iperattività (o l'ipoattività) e la (dis)attivazione della/e protein chinasi (compresa la (dis)attivazione) mediante mutazione/i. I termini "modulato", "modulando" e "modulare" devono essere interpretati di conseguenza.

Come utilizzato qui, il termine "mediato", come utilizzato per esempio in combinazione con una chinasi come qui descritta (e applicato, per esempio, a vari processi fisiologici, malattie, stati, condizioni, terapie, trattamenti o interventi) è inteso funzionare in modo limitato così che i vari procedimenti, malattie, stati, condizioni, trattamenti ed interventi a cui il termine viene applicato siano quelli in cui la chinasi svolge un ruolo biologico. In casi in cui il termine viene applicato ad una malattia, ad uno stato o ad una condizione, il ruolo biologico svolto da una chinasi può essere diretto o indiretto e può essere necessario e/o sufficiente per la manifestazione dei sintomi della malattia, dello stato o della condizione (o della sua eziologia o

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

progressione). Così, l'attività chinasica (ed in particolare i livelli aberranti dell'attività chinasica, per esempio sovraespressione di chinasi) non deve necessariamente essere la causa prossimale della malattia, dello stato o della condizione: piuttosto, viene contemplato che le malattie, gli stati o le condizioni mediati da chinasi includono quelli aventi eziologie multifattoriali e progressioni complesse in cui la chinasi in questione è coinvolta solo parzialmente. In casi in cui il termine viene applicato al trattamento, alla profilassi o all'intervento, il ruolo svolto dalla chinasi può essere diretto o indiretto e può essere necessario e/o sufficiente per il funzionamento del trattamento, della profilassi o per il risultato dell'intervento. Così, uno stato o una condizione patologici mediati da una chinasi comprendono lo sviluppo di resistenza a qualsiasi particolare farmaco o trattamento per il cancro. Così, per esempio, i composti come definiti qui possono essere utili nell'alleviare o nel ridurre l'incidenza del cancro.

Più in particolare, i composti di formula (I) e loro sottogruppi sono inibitori dei FGFR. Per esempio, i composti come definiti qui hanno attività nei confronti di FGFR1, FGFR2, FGFR3, e/o FGFR4, ed in particolare FGFR scelti tra FGFR1, FGFR2 e FGFR3; o in particolare i composti di formula (I) e loro sottogruppi sono inibitori di FGFR4.

I composti preferiti sono composti che inibiscono uno o più FGFR scelti tra FGFR1, FGFR2, FGFR3, e FGFR4. I composti preferiti come definiti qui sono quelli aventi valori di IC_{50} inferiori a 0,1 μM.

I composti come definiti qui hanno anche attività nei confronti del VEGFR.

Inoltre, molti dei composti come definiti qui mostrano selettività per l'FGFR 1, 2, e/o 3, e/o 4 rispetto al VEGFR (in particolare VEGFR2) e/o al PDGFR e tali composti rappresentano una forma di realizzazione preferita della descrizione. In particolare, i composti mostrano selettività rispetto a VEGFR2. Per esempio, molti composti come definiti qui hanno valori di IC_{50} nei confronti degli FGFR 1, 2 e/o 3 e/o 4 che sono tra un decimo ed un centesimo dell'IC_{50} nei confronti del VEGFR (in particolare VEGFR2) e/o PDGFR B. In particolare i composti preferiti come definiti qui hanno un'attività nei confronti di, o inibizione di, FGFR, in particolare FGFR1, FGFR2, FGFR3 e/o FGFR4, di almeno 10 volte maggiore rispetto a VEGFR2. Più preferibilmente i composti come definiti qui hanno un'attività nei confronti di, o inibizione di, FGFR in particolare FGFR1, FGFR2, FGFR3 e/o FGFR4, di almeno 100 volte maggiore rispetto a VEGFR2. Questo può essere determinato utilizzando i metodi qui descritti.

Come conseguenza della loro attività nel modulare o nell'inibire FGFR, e/o VEGFR chinasi, i composti saranno utili nel fornire un mezzo per prevenire la crescita o per indurre l'apoptosi di neoplasie, in particolare inibendo l'angiogenesi. È quindi atteso che i composti si dimostreranno utili nel trattamento o nella prevenzione di disturbi proliferativi quali i tumori. Inoltre, i composti come definiti qui potrebbero essere utili nel trattamento di malattie in cui vi è un disturbo della proliferazione, dell'apoptosi o della differenziazione.

In particolari tumori con mutanti attivanti di VEGFR o sovraregolazione di VEGFR e pazienti con livelli elevati della lattato deidrogenasi sierica

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

possono essere particolarmente sensibili ai composti come definiti qui. I pazienti con mutanti attivanti di qualsiasi delle isoforme degli RTK specifici discusse qui possono anche trovare il trattamento con i composti come definiti qui particolarmente vantaggioso. Per esempio, la sovraespressione di VEGFR in cellule leucemiche acute dove il progenitore clonale può esprimere VEGFR. Inoltre, particolari tumori con mutanti attivanti o sovraregolazione o sovraespressione di qualsiasi delle isoforme di FGFR quali FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 possono essere particolarmente sensibili ai composti come definiti qui e così i pazienti come discusso qui con tali particolari tumori possono anche trovare il trattamento con i composti come definiti qui particolarmente vantaggioso. Può essere preferito che il trattamento sia in relazione a o diretto ad una forma mutata di una della tirosin chinasi recettoriali, come discusso qui. La diagnosi di tumori con tali mutazioni potrebbe essere eseguita utilizzando tecniche note ad una persona esperta nell'arte e come qui descritto quali RTPCR e FISH.

Esempi di tumori che possono essere trattati (o inibiti) includono, ma senza limitazione, un carcinoma, per esempio un carcinoma della vescica, della mammella, del colon (per esempio carcinomi colorettali quali adenocarcinoma del colon e adenoma del colon), del rene, dell'epidermide, del fegato, del polmone (per esempio adenocarcinoma, cancro del polmone a piccole cellule e carcinomi del polmone non a piccole cellule), dell'esofago, della testa e del collo, della cistifellea, dell'ovaio, del pancreas (per esempio carcinoma del pancreas esocrino), dello stomaco, cancro gastrointestinale (noto anche come gastrico) (per esempio tumori stromali gastrointestinali), della cervice, dell'endometrio, della tiroide, della prostata, o della pelle (per esempio carcinoma a cellule squamose o dermatofibrosarcoma protuberans); un tumore ematopoietico delle linee linfoidi, per esempio leucemia, leucemia linfocitica acuta, leucemia linfocitica cronica, linfoma dei linfociti B (per esempio linfoma diffuso a grandi cellule B), linfoma dei linfociti T, linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, linfoma a cellule capellute, o linfoma di Burkitt; un tumore ematopoietico delle linee mieloidi, per esempio leucemie, leucemie mielogene acute e croniche, leucemia mielomonocitica cronica (CMML), disturbo mieloproliferativo, sindrome mieloproliferativa, sindrome mielodisplastica, o leucemia promielocitica; mieloma multiplo; cancro follicolare della tiroide; un tumore di origine mesenchimale (per esempio sarcoma di Ewing), per esempio fibrosarcoma o rabdomiosarcoma; un tumore del sistema nervoso centrale o periferico, per esempio astrocitoma, neuroblastoma, glioma (quali glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; cheratoacantoma; cancro follicolare della tiroide; o sarcoma di Kaposi.

Certi tumori sono resistenti al trattamento con particolari farmaci. Questo può essere dovuto al tipo del tumore o può presentarsi a causa del trattamento con il composto. A questo proposito, i riferimenti al mieloma multiplo comprendono mieloma multiplo sensibile al bortezomib o mieloma multiplo refrattario. In modo simile, i riferimenti alla leucemia mieloide cronica comprendono leucemia mieloide cronica sensibile a imitanib e leucemia mieloide cronica refrattaria. La leucemia mieloide cronica è nota anche come leucemia mieloide cronica, leucemia granulocitica cronica o LMC. In

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

modo simile, la leucemia mieloide acuta è chiamata anche leucemia mieloblastica acuta, leucemia granulocitica acuta, leucemia non linfocitica acuta o LMA.

I composti come definiti qui possono anche essere utilizzati nel trattamento di malattie ematopoietiche di proliferazione cellulare anormale sia premaligne sia stabili quali le malattie mieloproliferative. Le malattie mieloproliferative ("MMP") sono un gruppo di malattie del midollo osseo in cui vengono prodotte cellule in eccesso. Esse sono correlate alla sindrome mielodisplastica e possono evolvere in questa. Le malattie mieloproliferative includono policitemia vera, trombocitemia essenziale e mielofibrosi primaria. Un ulteriore disturbo ematologico è la sindrome ipereosinofila. Malattie linfoproliferative dei linfociti T includono quelle derivate dai linfociti natural killer.

Inoltre i composti come definiti qui possono essere utilizzati per il cancro gastrointestinale (noto anche come gastrico), per esempio tumori stromali gastrointestinali. Il cancro gastrointestinale si riferisce a condizioni maligne del tratto gastrointestinale, compresi l'esofago, lo stomaco, il fegato, il sistema biliare, il pancreas, gli intestini, e l'ano.

Così, nelle composizioni farmaceutiche, negli usi o nei metodi di questa descrizione per trattare una malattia o una condizione comprendenti una crescita cellulare anormale, la malattia o la condizione che comprendono una crescita cellulare anormale in una forma di realizzazione sono un cancro. Particolari sottoinsiemi di tumori includono mieloma multiplo, carcinomi della vescica, cervicale, della prostata e della tiroide, tumori del polmone, della mammella e del colon.

Un ulteriore sottoinsieme di tumori comprende mieloma multiplo, carcinoma della vescica, epatocellulare, orale a cellule squamose e carcinomi cervicali.

Il composto come definito qui, avente attività inibitoria su FGFR quale FGFR1, può essere particolarmente utile nel trattamento o nella prevenzione del cancro della mammella in particolari carcinomi lobulari classici (CLC).

Poiché i composti come definiti qui hanno attività su FGFR4 essi saranno utili anche nel trattamento di tumori della prostata o pituitari, o saranno utili nel trattamento del cancro della mammella, del cancro del polmone, del cancro della prostata, del cancro del fegato (HCC) o del cancro del polmone.

In particolare i composti come definiti qui come inibitori di FGFR, sono utili nel trattamento del mieloma multiplo, di disturbi mieloproliferativi, del cancro dell'endometrio, del cancro della prostata, del cancro della vescica, del cancro del polmone, del cancro ovarico, del cancro della mammella, del cancro gastrico, del cancro colorettale e del carcinoma orale a cellule squamose.

Inoltre sottoinsiemi di cancro sono mieloma multiplo, cancro dell'endometrio, cancro della vescica, carcinoma del collo dell'utero, cancro della

Marco Giovanni Mari
USBM2-CPI-090

prostata, cancro del polmone, cancro della mammella, cancro colorettale e carcinomi della tiroide.

In particolare i composti come definiti qui sono utili nel trattamento del mieloma multiplo (in particolare mieloma multiplo con traslocazione t(4;14) o sovraesprimente FGFR3), del cancro della prostata (carcinomi della prostata refrattari agli ormoni), del cancro dell'endometrio (in particolare tumori dell'endometrio con mutazioni attivanti di FGFR2) e del cancro della mammella (in particolare cancro della mammella lobulare).

In particolare i composti sono utili nel trattamento di carcinomi lobulari quali CLC (carcinoma lobulare classico).

Poiché i composti hanno attività nei confronti di FGFR3 essi saranno utili nel trattamento del mieloma multiplo e del cancro della vescica.

In particolare i composti sono utili per il trattamento del mieloma multiplo positivo per la traslocazione t(4;14).

In una forma di realizzazione i composti possono essere utili per il trattamento del sarcoma. In una forma di realizzazione i composti possono essere utili per il trattamento del cancro del polmone, per esempio il carcinoma a cellule squamose.

Poiché i composti hanno attività nei confronti di FGFR2, essi saranno utili nel trattamento di tumori dell'endometrio, ovarici, gastrici e colorettali. FGFR2 è sovraespresso anche nel cancro ovarico epiteliale, quindi i composti come definiti qui possono essere specificamente utili nel trattamento del cancro ovarico quale cancro ovarico epiteliale.

In una forma di realizzazione, i composti possono essere utili per il trattamento del cancro del polmone, in particolare CPNPC, carcinoma a cellule squamose, cancro del fegato, cancro del rene, cancro della mammella, cancro del colon, cancro colorettale, cancro della prostata.

I composti come definiti qui possono essere utili anche nel trattamento di tumori pretrattati con inibitore di VEGFR2 o anticorpo per VEGFR2 (per esempio Avastin).

In particolare i composti come definiti qui possono essere utili nel trattamento di tumori resistenti a VEGFR2. Inibitori ed anticorpi per VEGFR2 vengono utilizzati nel trattamento di carcinomi della tiroide e delle cellule renali, quindi i composti come definiti qui possono essere utili nel trattamento di carcinomi della tiroide e delle cellule renali resistenti a VEGFR2.

I tumori possono essere tumori che sono sensibili all'inibizione di uno qualsiasi o più FGFR scelti tra FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, per esempio, uno o più FGFR scelti tra FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

Sia se un particolare cancro è uno che è sensibile all'inibizione di FGFR o VEGFR sia se non lo è, la trasduzione del segnale può essere determinata per mezzo di un saggio di crescita cellulare come esposto sotto o mediante un metodo come esposto nella sezione intitolata "Metodi di diagnosi".

I composti come definiti qui, ed in particolare quei composti che hanno attività inibitoria per FGFR, o VEGFR, possono essere particolarmente utili nel trattamento o nella prevenzione di tumori di un tipo associato a, o caratterizzato dalla presenza di, livelli elevati di FGFR, o VEGFR, per esempio

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

i tumori indicati in questo contesto nella sezione introduttiva di questa domanda.

I composti come definiti qui possono essere utili per il trattamento della popolazione adulta. I composti come definiti qui possono essere utili per il trattamento della popolazione pediatrica.

È stato scoperto che alcuni inibitori di FGFR possono essere utilizzati in combinazione con altri agenti antitumorali. Per esempio, può essere vantaggioso combinare un inibitore che induce l'apoptosi con un altro agente che agisce attraverso un meccanismo differente per regolare la crescita cellulare trattando così due delle caratteristiche peculiari di sviluppo del cancro. Esempi di tali combinazioni vengono esposti sotto.

I composti come definiti qui possono essere utili nel trattamento di altre condizioni che risultano da disturbi nella proliferazione quali diabete mellito di tipo II o non dipendente da insulina, malattie autoimmuni, trauma cranico, ictus, epilessia, malattie neurodegenerative quali di Alzheimer, malattia dei motoneuroni, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale e malattia di Pick, per esempio malattie autoimmuni e malattie neurodegenerative.

Un sottogruppo di stati e condizioni patologici per cui i composti come definiti qui possono essere utili consiste di malattie infiammatorie, malattie cardiovascolari e guarigione di ferite.

FGFR, e VEGFR sono noti anche svolgere un ruolo nell'apoptosi, nell'angiogenesi, nella proliferazione, nella differenziazione e nella trascrizione e quindi i composti come definiti qui potrebbero anche essere utili nel trattamento delle seguenti malattie diverse dal cancro; malattie infiammatorie croniche, per esempio lupus eritematoso sistemico, glomerulonefrite autoimmune, artrite reumatoide, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito autoimmune, reazioni eczematiche di ipersensibilità, asma, BPCO, rinite, e malattia del tratto respiratorio superiore; malattie cardiovascolari per esempio ipertrofia cardiaca, restenosi, aterosclerosi; disturbi neurodegenerativi, per esempio malattia di Alzheimer, demenza correlata all'AIDS, malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, retinite pigmentosa, atrofia muscolare spinale e degenerazione cerebellare; glomerulonefrite; sindromi mielodisplastiche, danno ischemico associato ad infarto miocardico, ictus e danno da riperfusione, aritmia, aterosclerosi, malattie del fegato indotte da tossine o correlate all'alcol, malattie ematologiche, per esempio, anemia cronica ed anemia aplastica; malattie degenerative del sistema muscoloscheletrico, per esempio, osteoporosi ed artrite, rinosinusite sensibile all'aspirina, fibrosi cistica, sclerosi multipla, malattie renali e dolore da cancro.

Inoltre, mutazioni di FGFR2 sono associate a diverse gravi anormalità nello sviluppo scheletrico umano e così i composti come definiti qui potrebbero essere utili nel trattamento di anormalità nello sviluppo scheletrico umano, compresa l'ossificazione anormale di suture craniche (craniosinostosi), la sindrome di Apert (AP), la sindrome di Crouzon, la sindrome di Jackson-Weiss, la sindrome cutis gyrata di Beare-Stevenson, e la sindrome di Pfeiffer.

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

Il composto come definito qui, avente attività inibitoria su FGFR quale FGFR2 o FGFR3, può essere particolarmente utile nel trattamento o nella prevenzione delle malattie scheletriche. Particolari malattie scheletriche sono l'acondroplasia o il nanismo tanatoforico (noto anche come displasia tanatoforica).

Il composto come definito qui, avente attività inibitoria su FGFR quale FGFR1, FGFR2 o FGFR3, può essere particolarmente utile nel trattamento o nella prevenzione in patologie in cui la fibrosi progressiva è un sintomo. Condizioni fibrotiche in cui i composti come definiti qui possono essere utili nel cui trattamento includono malattie che mostrano deposizione anormale o eccessiva di tessuto fibroso per esempio nella cirrosi epatica, nella glomerulonefrite, nella fibrosi polmonare, nella fibrosi sistemica, nell'artrite reumatoide, così come nel processo naturale di guarigione delle ferite. In particolare i composti come definiti qui possono essere utili anche nel trattamento della fibrosi polmonare in particolare nella fibrosi polmonare idiopatica.

La sovraespressione e l'attivazione di FGFR e VEGFR nella vascolarizzazione associata al tumore ha anche suggerito un ruolo per i composti come definiti qui nel prevenire e nel distruggere l'inizio dell'angiogenesi tumorale. In particolare i composti dell'invenzione possono essere utili nel trattamento di cancro, metastasi, leucemie quali LLC, malattie oculari quali degenerazione maculare legata all'età in particolare la forma umida della degenerazione maculare legata all'età, retinopatie proliferative ischemiche quali retinopatia del prematuro (ROP) e retinopatia diabetica, artrite reumatoide ed emangioma.

L'attività dei composti come definiti qui come inibitori di FGFR1-4, VEGFR e/o PDGFR A/B può essere misurata utilizzando i saggi esposti negli esempi sotto ed il livello dell'attività mostrato da un dato composto può essere definito in termini del valore di IC_{50}. I composti preferiti come definiti qui sono composti aventi un valore di IC_{50} inferiore a 1 μM, più preferibilmente inferiore a 0,1 μM.

La descrizione fornisce composti che hanno attività inibente o modulante FGFR, e che possono essere utili nella prevenzione o nel trattamento di stati patologici o condizioni mediate da chinasi FGFR.

In una forma di realizzazione, viene qui fornito un composto come definito qui per uso in terapia, per uso come medicina. In un'ulteriore forma di realizzazione, viene qui fornito un composto come definito qui per uso nella profilassi o nel trattamento, in particolare nel trattamento, di uno stato o di una condizione patologici mediati da una chinasi FGFR.

Così, per esempio, i composti come definiti qui possono essere utili nell'alleviare o nel ridurre l'incidenza del cancro. In un'ulteriore forma di realizzazione, viene quindi qui fornito un composto come definito qui per uso nella profilassi o nel trattamento, in particolare il trattamento, del cancro. In una forma di realizzazione, il composto come definito qui è per uso nella profilassi o nel trattamento di cancro dipendente da FGFR. In

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

una forma di realizzazione, il composto come definito qui è per uso nella profilassi o nel trattamento del cancro mediato dalla chinasi FGFR.

Conseguentemente, la descrizione fornisce *inter alia*:

- un metodo per la profilassi o per il trattamento di uno stato o di una condizione patologici mediati da una chinasi FGFR, il quale metodo comprende la somministrazione ad un soggetto che lo richieda di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per la profilassi o per il trattamento di uno stato o di una condizione patologici come qui descritto, il quale metodo comprende la somministrazione ad un soggetto che lo richieda di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per la profilassi o per il trattamento del cancro, il quale metodo comprende la somministrazione ad un soggetto che lo richieda di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per alleviare o per ridurre l'incidenza di uno stato o di una condizione patologici mediati da una chinasi FGFR, il quale metodo comprende la somministrazione ad un soggetto che lo richieda di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per inibire una chinasi FGFR, il quale metodo comprende il mettere a contatto la chinasi con un composto inibitore di chinasi di formula (I) come definito qui.

- un metodo per modulare un processo cellulare (per esempio divisione cellulare) inibendo l'attività di una chinasi FGFR utilizzando un composto di formula (I) come definito qui.

- un composto di formula (I) come definito qui per uso come modulatore di un processo cellulare (per esempio divisione cellulare) inibendo l'attività di una chinasi FGFR.

- un composto di formula (I) come definito qui per uso nella profilassi o nel trattamento del cancro, in particolare il trattamento del cancro.

- un composto di formula (I) come definito qui per uso come modulatore (per esempio inibitore) di FGFR.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento di uno stato o di una condizione patologici mediati da una chinasi FGFR, il composto avente la formula (I) come definito qui.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento di uno stato o di una condizione patologici come qui descritto.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento, in particolare per il trattamento, del cancro.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per modulare (per esempio inibire) l'attività di FGFR.

Marco Giovanni Mari
USBM - EPI-090

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui nella preparazione di un medicamento per modulare un processo cellulare (per esempio divisione cellulare) inibendo l'attività di una chinasi FGFR.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento di una malattia o di una condizione caratterizzate da sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento del cancro, il cancro essendo uno che è caratterizzato dalla sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento del cancro in un paziente scelto tra una sottopopolazione avente aberrazioni genetiche della chinasi FGFR3.

- l'uso di un composto di formula (I) come definito qui per la preparazione di un medicamento per la profilassi o per il trattamento del cancro in un paziente che è stato diagnosticato facente parte di una sottopopolazione avente aberrazioni genetiche della chinasi FGFR3.

- un metodo per la profilassi o per il trattamento di una malattia o di una condizione caratterizzate da sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), il metodo comprendendo la somministrazione di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per alleviare o per ridurre l'incidenza di una malattia o di una condizione caratterizzate da sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), il metodo comprendendo la somministrazione di un composto di formula (I) come definito qui.

- un metodo per la profilassi o per il trattamento (o che allevia o riduce l'incidenza) del cancro in un paziente che soffre, o che si sospetta soffra, di cancro; il quale metodo comprende (i) il sottoporre un paziente ad un test diagnostico per determinare se il paziente possieda aberrazioni genetiche del gene FGFR3; e (ii) dove il paziente possiede la suddetta variante, in seguito somministrare al paziente un composto di formula (I) come definito qui avente attività inibente la chinasi FGFR3.

- un metodo per la profilassi o per il trattamento (o che allevia o riduce l'incidenza) di uno stato o di una condizione patologici caratterizzati da sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); il quale metodo comprende (i) sottoporre un paziente ad un test diagnostico per rilevare un marcatore caratteristico della sovraregolazione di una chinasi FGFR (per esempio FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) e (ii) dove l'esame diagnostico è indicativo di sovraregolazione di una chinasi FGFR, in seguito somministrare al paziente un composto di formula (I) come definito qui avente attività inibente la chinasi FGFR.

In una forma di realizzazione, la malattia mediata dalle chinasi FGFR è una malattia correlata all'oncologia (per esempio cancro). In una forma di realizzazione, la malattia mediata dalle chinasi FGFR è una malattia non correlata all'oncologia (per esempio qualsiasi malattia qui descritta escluso

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

il cancro). In una forma di realizzazione, la malattia mediata dalle chinasi FGFR è una condizione descritta qui. In una forma di realizzazione, la malattia mediata dalle chinasi FGFR è una condizione scheletrica descritta qui. Particolari anormalità nello sviluppo scheletrico umano, includono ossificazione anormale delle suture craniche (craniosinostosi), sindrome di Apert (AP), sindrome di Crouzon, sindrome di Jackson-Weiss, sindrome cutis gyrata di Beare-Stevenson, sindrome di Pfeiffer, acondroplasia e nanismo tanatoforico (noto anche come displasia tanatoforica).

Chinasi mutate

Mutazioni delle chinasi resistenti ai farmaci possono presentarsi in popolazioni di pazienti trattati con inibitori di chinasi. Queste si trovano, in parte, nelle regioni della proteina che si legano al particolare inibitore utilizzato in terapia o interagiscono con esso. Tali mutazioni riducono o incrementano la capacità dell'inibitore di legarsi alla chinasi in questione e di inibirla. Questo può avvenire a qualsiasi dei residui amminoacidici che interagiscono con l'inibitore o sono importanti per sostenere il legame del suddetto inibitore al bersaglio. Un inibitore che si lega ad una chinasi bersaglio senza richiedere l'interazione con il residuo amminoacidico mutato probabilmente non sarà influenzato dalla mutazione e rimarrà un inibitore efficace dell'enzima.

Uno studio in campioni di pazienti con cancro gastrico ha mostrato la presenza di due mutazioni in FGFR2, Ser167Pro nell'esone IIIa ed una mutazione del sito di splicing 940-2A-G nell'esone IIIc. Queste mutazioni sono identiche alle mutazioni attivanti della linea germinale che causano sindromi di craniosinostosi e sono state osservate nel 13% dei tessuti di cancro gastrico primario studiati. Inoltre mutazioni attivanti in FGFR3 sono state osservate nel 5% dei campioni di pazienti testati e la sovraespressione dei FGFR è stata correlata con una prognosi sfavorevole in questo gruppo di pazienti.

Inoltre vi sono traslocazioni cromosomiche o mutazioni puntiformi che sono state osservate in FGFR che danno luogo a stati biologici con aumento di funzione, sovraespressi, o costitutivamente attivi.

I composti come definiti qui quindi troverebbero applicazione particolare in relazione a tumori che esprimono un bersaglio molecolare mutato quale FGFR. La diagnosi di tumori con tali mutazioni potrebbe essere eseguita utilizzando tecniche note ad una persona esperta nell'arte e come qui descritto quali RTPCR e FISH.

È stato suggerito che mutazioni di un residuo conservato di treonina al sito di legame dell'ATP di FGFR risulterebbe in resistenza all'inibitore. L'amminoacido valina 561 è stato mutato ad una metionina in FGFR1, il che corrisponde a mutazioni precedentemente riportate trovate in Abl (T315) e EGFR (T766) che sono state mostrate conferire resistenza a inibitori selettivi. I dati dei saggi per FGFR1 V561M hanno mostrato che questa mutazione conferiva resistenza ad un inibitore delle tirosin chinasi rispetto a quella del selvatico.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Metodi di diagnosi

Prima della somministrazione di un composto di formula (I), un paziente può essere sottoposto ad analisi per determinare se una malattia o una condizione di cui il paziente è affetto o può essere affetto è una che sarebbe sensibile al trattamento con un composto avente attività nei confronti di FGFR, e/o VEGFR.

Per esempio, un campione biologico prelevato da un paziente può essere analizzato per determinare se una condizione o una malattia, quale cancro, di cui il paziente è affetto, o può essere affetto, è una che è caratterizzata da un'anormalità genetica o da un'espressione anormale della proteina che porta a sovraregolazione dei livelli o dell'attività di FGFR, e/o VEGFR o alla sensibilizzazione di una via alla normale attività FGFR, e/o VEGFR, o a sovraregolazione di queste vie di trasduzione del segnale del fattore di crescita quale livelli del ligando del fattore di crescita o attività del ligando fattore di crescita o a sovraregolazione di una via biochimica a valle di FGFR, e/o ad attivazione di VEGFR.

Esempi di tali anormalità che risultano nell'attivazione o nella sensibilizzazione del segnale di FGFR, e/o di VEGFR includono perdita, o inibizione, delle vie apoptotiche, sovraregolazione dei recettori o dei ligandi, o presenza di varianti mutanti dei recettori o dei ligandi per esempio varianti di PTK. Tumori con mutanti di FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sovraregolazione, in particolare sovraespressione di FGFR1, o mutanti con acquisizione di funzione di FGFR2 o FGFR3 possono essere particolarmente sensibili a inibitori di FGFR.

Per esempio, mutazioni puntiformi che generano un'acquisizione di funzione in FGFR2 sono state identificate in un certo numero di condizioni. In particolare, mutazioni attivanti in FGFR2 sono state identificate nel 10% dei tumori dell'endometrio.

Inoltre, aberrazioni genetiche della tirosin chinasi recettoriale FGFR3 quali traslocazioni cromosomiche o mutazioni puntiformi risultanti in recettori FGFR3 espressi ectopicamente o deregolati, costitutivamente attivi, sono state identificate e sono legate ad un sottoinsieme di mielomi multipli, carcinomi della vescica e cervicali. Una particolare mutazione T674I del recettore di PDGF è stata identificata in pazienti trattati con imatinib. Inoltre, un'amplificazione genica di 8p12-p11.2 è stata dimostrata in ~50% dei casi di cancro della mammella lobulare (CLC) ed è stato mostrato che questo era legato ad un'espressione aumentata di FGFR1. Studi preliminari con siRNA diretto contro FGFR1, o con un inibitore a piccola molecola del recettore, hanno mostrato che linee cellulari recanti questa amplificazione sono particolarmente sensibili all'inibizione di questa via di trasduzione del segnale.

In alternativa, un campione biologico prelevato da un paziente può essere analizzato per la perdita di un regolatore negativo o di un soppressore di FGFR o VEGFR. Nel presente contesto, il termine "perdita" comprende la delezione di un gene codificante il regolatore o il soppressore, il troncamento del gene (per esempio mediante mutazione), il troncamento del prodotto trascritto del gene, o l'inattivazione del prodotto trascritto (per

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

esempio mediante mutazione puntiforme) o il sequestro da un altro prodotto genico.

Il termine sovraregolazione comprende espressione elevata o sovraespressione, comprese amplificazione genica (cioè copie multiple del gene) ed un'espressione aumentata da un effetto trascrizionale, ed iperattività ed attivazione, compresa l'attivazione mediante mutazioni. Così, il paziente può essere sottoposto ad un test diagnostico per rilevare un marcatore caratteristico di sovraregolazione di FGFR, e/o VEGFR. Il termine diagnosi comprende lo screening. Con marcatore includiamo marcatori genetici compresa, per esempio, la misurazione della composizione del DNA per identificare mutazioni di FGFR, e/o VEGFR. Il termine marcatore comprende anche marcatori che sono caratteristici della sovraregolazione di FGFR e/o VEGFR, compresi l'attività enzimatica, i livelli enzimatici, lo stato enzimatico (per esempio fosforilato o no) ed i livelli dell'mRNA delle suddette proteine.

Gli esami diagnostici e gli screening sono tipicamente condotti su un campione biologico scelto tra campioni bioptici di tumore, campioni di sangue (isolamento ed arricchimento di cellule tumorali diffuse), biopsie da feci, espettorato, analisi cromosomica, liquido pleurico, fluido peritoneale, strisci buccali, biopsia o urina.

I metodi di identificazione e di analisi delle mutazioni e della sovraregolazione di proteine sono noti ad una persona esperta nell'arte. I metodi di analisi potrebbero includere, ma senza limitazione, metodi standard quali reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) o ibridazione in situ quale ibridazione fluorescente in situ (FISH).

L'identificazione di un individuo recante una mutazione in FGFR, e/o VEGFR può significare che il paziente sarebbe particolarmente adatto per il trattamento con un inibitore di FGFR, e/o di VEGFR. I tumori possono preferibilmente essere sottoposti a screening per la presenza di una variante di FGFR, e/o VEGFR prima del trattamento. Il procedimento di screening implicherà tipicamente il sequenziamento diretto, l'analisi con microarray di oligonucleotidi, o un anticorpo specifico per i mutanti. Inoltre, la diagnosi di tumori con tali mutazioni potrebbe essere eseguita utilizzando tecniche note ad una persona esperta nell'arte e come qui descritto quali RT-PCR e FISH.

Inoltre, le forme mutanti di, per esempio, FGFR o VEGFR2 possono essere identificate mediante sequenziamento diretto, per esempio, di biopsie di tumori utilizzando la PCR e metodi per sequenziare prodotti della PCR direttamente come descritto precedentemente. Il tecnico esperto riconoscerà che tutte tali tecniche ben note per il rilevamento della sovraespressione, dell'attivazione o di mutazioni delle suddette proteine potrebbero essere applicabili nel caso presente.

Nello screening mediante RT-PCR, il livello dell'mRNA nel tumore viene valutato creando una copia di cDNA dell'mRNA cui segue l'amplificazione del cDNA mediante PCR. I metodi di amplificazione con la PCR, la selezione di inneschi, e le condizioni per l'amplificazione, sono noti ad una

Marco Giovanni Mari
USBM EPI 090

persona esperta nell'arte. Le manipolazioni degli acidi nucleici e la PCR vengono realizzate mediante metodi standard, come descritto per esempio in Current Protocols in Molecular Biology, a cura di Ausubel, F.M. et al., (2004), John Wiley & Sons Inc., o PCR protocols: a guide to methods and applications, a cura di Innis, M.A. et al., (1990), Academic Press, San Diego. Le reazioni e le manipolazioni riguardanti tecniche con acidi nucleici vengono inoltre descritte in Sambrook et al., (2001), terza edizione, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. In alternativa può essere utilizzato un kit disponibile in commercio per RT-PCR (per esempio Roche Molecular Biochemicals), o una metodologia come esposta nei brevetti degli Stati Uniti 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, e 6,218,529 ed inclusa qui come riferimento. Un esempio di una tecnica di ibridazione in situ per valutare l'espressione dell'mRNA sarebbe l'ibridazione fluorescente in situ (FISH) (si veda Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

In generale, l'ibridazione in situ comprende le seguenti fasi principali: (1) fissazione del tessuto che deve essere analizzato; (2) trattamento di preibridizzazione del campione per incrementare l'accessibilità dell'acido nucleico bersaglio, e per ridurre il legame non specifico; (3) ibridazione della miscela di acidi nucleici all'acido nucleico nella struttura o nel tessuto biologici; (4) lavaggi post-ibridazione per rimuovere i frammenti di acido nucleico non legati nell'ibridazione, e (5) rilevamento dei frammenti di acidi nucleici ibridati. Le sonde utilizzate in tali applicazioni sono tipicamente marcate, per esempio, con radioisotopi o reporter fluorescenti. Sonde preferite sono sufficientemente lunghe, per esempio da circa 50, 100, o 200 nucleotidi a circa 1000 o più nucleotidi, per permettere l'ibridazione specifica con lo/gli acido/i nucleico/i bersaglio in condizioni stringenti. Metodi standard per eseguire la FISH vengono descritti in Current Protocols in Molecular Biology, a cura di Ausubel, F.M. et al. (2004), John Wiley & Sons Inc e Fluorescence in situ hybridization: technical overview di John M. S. Bartlett in Molecular diagnosis of cancer, methods and protocols; seconda edizione; ISBN: 1-59259-760-2; marzo 2004, pag. 077-088; serie: Methods in Molecular Medicine.

I metodi per i profili di espressione genica vengono descritti da (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). In breve, il protocollo è come segue: il cDNA a doppio filamento viene sintetizzato dall'RNA totale utilizzando un oligomero (dT)24 come innesco per la sintesi del primo filamento di cDNA, cui segue la sintesi del secondo filamento di cDNA con inneschi di esameri casuali. Il cDNA a doppio filamento viene utilizzato come stampo per la trascrizione *in vitro* di cRNA utilizzando ribonucleotidi biotinilati. Il cRNA viene frammentato chimicamente secondo i protocolli descritti da Affymetrix (Santa Clara, California, USA), e quindi ibridato per una notte su array di genoma umano.

In alternativa, i prodotti proteici espressi dagli mRNA possono essere testati mediante immunoistochimica di campioni tumorali, dosaggio immunologico in fase solida con piastre da microtitolazione, Western blotting, elettroforesi bidimensionale su gel di SDS-poliacrilammide, ELISA, citometria a flusso ed altri metodi noti nell'arte per il rilevamento di proteine specifiche. I metodi di rilevamento includerebbero l'uso di anticorpi

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

specifici per un sito. La persona esperta riconoscerà che tutte tali tecniche ben note per il rilevamento della sovraregolazione di FGFR, e/o di VEGFR, o il rilevamento di varianti di FGFR, e/o di VEGFR o mutanti potrebbero essere applicabili nel caso presente.

Livelli anormali di proteine quali FGFR o VEGFR possono essere misurati utilizzando saggi enzimatici standard, per esempio, quei saggi descritti qui. L'attivazione o la sovraespressione potrebbero anche essere rilevati in un campione di tessuto, per esempio un tessuto tumorale, misurando l'attività tirosin chinasica con un saggio come quello da Chemicon International. La tirosin chinasi d'interesse verrebbe immunoprecipitata dal lisato del campione e la sua attività verrebbe misurata.

Metodi alternativi per la misurazione della sovraespressione o dell'attivazione di FGFR o VEGFR comprese le loro isoforme, includono la misurazione della densità dei microvasi. Questo può essere, per esempio, misurato utilizzando i metodi descritti da Orre ed Rogers (Int. J. Cancer (1999), 84(2) 101-8). I metodi di saggio includono anche l'uso di marcatori, per esempio nel caso di VEGFR questi includono CD31, CD34 e CD105. Tutte queste tecniche potrebbero, quindi, anche essere utilizzate per identificare tumori particolarmente adatti per il trattamento con i composti come definiti qui.

I composti come definiti qui sono particolarmente utili nel trattamento di un paziente avente un FGFR mutato. La mutazione G697C in FGFR3 viene osservata nel 62% dei carcinomi orali a cellule squamose e causa l'attivazione costitutiva dell'attività chinasica. Mutazioni attivanti di FGFR3 sono state identificate anche in casi di carcinoma della vescica. Queste mutazioni sono state di 6 tipi con gradi variabili di prevalenza: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Inoltre, è stato trovato che un polimorfismo Gly388Arg in FGFR4 è associato a incidenza e ad aggressività aumentate di cancro della prostata, del colon, del polmone, del fegato (HCC) e della mammella.

In un ulteriore aspetto la descrizione comprende quindi l'uso di un composto come definito qui per la preparazione di un medicamento per il trattamento o per la profilassi di uno stato o di una condizione patologici in un paziente che è stato sottoposto a screening ed è stato determinato soffrire, o essere a rischio di soffrire, di una malattia o di una condizione che sarebbero sensibili al trattamento con un composto avente attività nei confronti della FGFR.

Mutazioni particolari per cui un paziente viene sottoposto a screening includono mutazioni G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q in FGFR3 ed il polimorfismo Gly388Arg in FGFR4.

In un altro aspetto la descrizione comprende un composto come definito qui per uso nella profilassi o nel trattamento del cancro in un paziente scelto tra una sottopopolazione avente una variante del gene FGFR (per esempio la mutazione G697C in FGFR3 ed il polimorfismo Gly388Arg in FGFR4).

La determinazione tramite MRI della normalizzazione dei vasi (per esempio utilizzando MRI con eco a gradiente, con spin-eco, e potenziamento del

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

contrasto per misurare il volume di sangue, la dimensione relativa del vaso, e la permeabilità vascolare) in combinazione con biomarcatori circolanti (cellule progenitrici circolanti (CPC), CEC, SDF1, e FGF2) può anche essere utilizzata per identificare tumori resistenti a VEGFR2 per il trattamento con un composto come definito qui.

Composizioni e combinazioni farmaceutiche

Alla luce delle loro proprietà farmacologiche utili, i composti in oggetto possono essere formulati in varie forme farmaceutiche per gli scopi di somministrazione.

In una forma di realizzazione la composizione farmaceutica (per esempio la formulazione) comprende almeno un principio attivo dell'invenzione insieme ad uno o più veicolanti, adiuvanti, eccipienti, diluenti, riempitivi, tamponi, stabilizzanti, conservanti, lubrificanti, o altri materiali farmaceuticamente accettabili ben noti a coloro che sono esperti nell'arte e insieme facoltativamente ad altri agenti terapeutici o profilattici.

Per preparare le composizioni farmaceutiche, una quantità efficace di un composto della come definito qui, come principio attivo, è combinato in stretta miscelazione con un veicolante farmaceuticamente accettabile, il quale veicolante può assumere un'ampia varietà di forme in relazione alla forma di preparazione desiderata per la somministrazione. Le composizioni farmaceutiche possono essere in qualsiasi forma adatta per somministrazione orale, parenterale, topica, intranasale, oftalmica, otica, rettale, intravaginale, o transdermica. Queste composizioni farmaceutiche sono in modo desiderabile in forma di dosaggio unitario adatta, preferibilmente, per la somministrazione per via orale, per via rettale, per via percutanea, o mediante iniezione parenterale. Per esempio, nella preparazione delle composizioni in forma di dosaggio orale può essere impiegato uno qualsiasi degli usuali mezzi farmaceutici quali, per esempio, acqua, glicoli, oli, alcoli e simili nel caso di preparazioni liquide orali quali sospensioni, sciroppi, elisir e soluzioni; o veicolanti solidi quali amidi, zuccheri, caolino, lubrificanti, leganti, agenti disintegranti e simili nel caso di polveri, pillole, capsule e compresse.

Grazie alla loro facilità di somministrazione, le compresse e le capsule rappresentano la forma di dosaggio unitario orale più vantaggiosa nel qual caso vengono ovviamente impiegati veicolanti farmaceutici solidi. Per le composizioni parenterali, il veicolante solitamente comprenderà acqua sterile, almeno in gran parte, sebbene possano essere inclusi altri componenti, per favorire la solubilità per esempio. Possono essere preparate, per esempio, soluzioni iniettabili in cui il veicolante comprende soluzione salina, soluzione di glucosio o una miscela di soluzione salina e di soluzione di glucosio. Possono essere preparate anche sospensioni iniettabili, nel qual caso possono essere impiegati veicolanti liquidi appropriati, agenti sospendenti e simili. Nelle composizioni adatte per somministrazione percutanea, il veicolante comprende facoltativamente un agente che potenzia la penetrazione e/o un agente umettante adatto, facoltativamente combinato con additivi adatti di qualsiasi natura in rapporti minori, i quali additivi

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

non causano un effetto dannoso significativo alla pelle. I suddetti additivi possono facilitare la somministrazione alla pelle e/o possono essere utili per preparare le composizioni desiderate. Queste composizioni possono essere somministrate in vari modi, per esempio, come cerotto transdermico, depositato con un applicatore di precisione, come unguento. È specialmente vantaggioso il formulare le suddette composizioni farmaceutiche in forma di dosaggio unitario per facilità di somministrazione e per uniformità di dosaggio. La forma di dosaggio unitario come utilizzata nella descrizione e nelle rivendicazioni si riferisce qui ad unità fisicamente discrete adatte come dosaggi unitari, ciascuna unità contenente una quantità predeterminata di principio attivo calcolata per produrre l'effetto terapeutico desiderato in associazione con il veicolante farmaceutico richiesto. Esempi di tali forme di dosaggio unitario sono compresse (comprese compresse incise o rivestite), capsule, pillole, bustine di polvere, cialde, soluzioni o sospensioni iniettabili, cucchiaini da tè, cucchiai da tavola e simili, e loro multipli separati.

È specialmente vantaggioso il formulare le suddette composizioni farmaceutiche in forma di dosaggio unitario per facilità di somministrazione e per uniformità di dosaggio. La forma di dosaggio unitario come utilizzata nella descrizione e nelle rivendicazioni si riferisce qui ad unità fisicamente discrete adatte come dosaggi unitari, ciascuna unità contenente una quantità predeterminata di principio attivo, calcolata per produrre l'effetto terapeutico desiderato, in associazione con il veicolante farmaceutico richiesto. Esempi di tali forme di dosaggio unitario sono compresse (comprese compresse incise o rivestite), capsule, pillole, bustine di polvere, cialde, soluzioni o sospensioni iniettabili, cucchiaini da tè, cucchiai da tavola e simili, e loro multipli separati.

Il composto come definito qui viene somministrato in una quantità sufficiente per esercitare la sua attività antitumorale.

Coloro che sono esperti nell'arte potrebbero facilmente determinare la quantità efficace dai risultati del test presentati in seguito. In generale viene contemplato che una quantità terapeuticamente efficace sarebbe da 0,005 mg/kg a 100 mg/kg di peso corporeo, ed in particolare da 0,005 mg/kg a 10 mg/kg di peso corporeo. Può essere appropriato il somministrare la dose richiesta come singola sottodose, come due, tre, quattro o più sottodosi ad intervalli appropriati durante tutto il giorno. Le suddette sottodosi possono essere formulate come forme di dosaggio unitario, per esempio, contenenti da 0,5 a 500 mg, in particolare da 1 mg a 500 mg, più in particolare da 10 mg a 500 mg di principio attivo per forma di dosaggio unitario.

In relazione alla modalità di somministrazione, la composizione farmaceutica conterrà preferibilmente dallo 0,05% al 99% in peso, più preferibilmente dallo 0,1% al 70% in peso, ancora più preferibilmente dallo 0,1% al 50% in peso del composto come definito qui, e dall'1% al 99,95% in peso, più preferibilmente dal 30% al 99,9% in peso, ancora più preferibilmente dal 50% al 99,9% in peso di un veicolante farmaceuticamente accettabile, essendo tutte le percentuali in base al peso totale della composizione.

Come altro aspetto della presente descrizione, è prevista una combinazione di un composto come definito qui con un altro agente antitumorale,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

specialmente per uso come medicina, più specificamente per uso nel trattamento del cancro o di malattie correlate.

Per il trattamento delle suddette condizioni, i composti come definiti qui possono essere vantaggiosamente impiegati in combinazione con uno o più altri agenti medicinali, più in particolare, con altri agenti antitumorali o adiuvanti nella terapia del cancro. Esempi di agenti antitumorali o adiuvanti (agenti di supporto in terapia) includono, ma senza limitazione:

- composti di coordinazione del platino per esempio cisplatino facoltativamente combinati con amifostina, carboplatino o oxaliplatino;

- composti taxanici per esempio paclitaxel, particelle di paclitaxel legato a proteine (Abraxane™) o docetaxel;

- inibitori della topoisomerasi I quali composti di camptotecina per esempio irinotecano, SN-38, topotecano, topotecano HCl;

- inibitori della topoisomerasi II quali epipodofillotossine antitumorali o derivati della podofillotossina per esempio etoposide, etoposide fosfato o teniposide;

- alcaloidi della vinca antitumorali per esempio vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivati nucleosidici antitumorali per esempio 5-fluorouracile, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agenti alchilanti quali mostarda azotata o nitrosourea per esempio ciclofosfamide, clorambucile, carmustina, tiotepa, mephalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, ifosfamide facoltativamente in combinazione con mesna, pipobromano, procarbazina, streptozocina, telozolomide, uracile;

- derivati di antracicline antitumorali per esempio daunorubicina, doxorubicina facoltativamente in combinazione con dexrazoxano, Doxil, idarubicina, mitoxantrone, epirubicina, epirubicina HCl, valrubicina;

- molecole che hanno come bersaglio il recettore di IGF-1 per esempio picropodofilina;

- derivati di tetrocarcina per esempio tetrocarcina A;

- glucocorticoidi per esempio prednisone;

- anticorpi per esempio trastuzumab (anticorpo nei confronti di HER2), rituximab (anticorpo nei confronti di CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- antagonisti del recettore degli estrogeni o modulatori selettivi del recettore degli estrogeni o inibitori della sintesi di estrogeni per esempio tamoxifene, fulvestrant, toremifene, droloxifene, Faslodex, raloxifene o letrozolo;

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

- inibitori dell'aromatasi quali exemestano, anastrozolo, letrazolo, testolattone e vorozolo;

- agenti di differenziamento quali retinoidi, vitamina D o acido retinoico ed agenti bloccanti il metabolismo dell'acido retinoico (RAMBA) per esempio Accutane;

- inibitori della DNA metil transferasi per esempio azacitidina o decitabina;

- antifolati per esempio premetrexed disodico;

- antibiotici per esempio actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisolo, plicamicina, mitramicina;

- antimetaboliti per esempio clofarabina, amminopterina, citosina arabinoside o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;

- agenti di induzione dell'apoptosi ed agenti antiangiogenici quali inibitori della Bcl-2 per esempio YC 137, BH 312, ABT 737, gossipolo, HA 14-1, TW 37 o acido decanoico;

- agenti leganti la tubulina per esempio combrestatina, colchicine o nocodazolo;

- inibitori di chinasi (per esempio inibitori di EGFR (recettore del fattore di crescita epiteliale), MTKI (inibitori di chinasi multibersaglio), inibitori di mTOR) per esempio flavoperidolo, imatinib mesilato, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleato, temsirolimus;

- inibitori della farnesiltransferasi per esempio tipifarnib;

- inibitori della deacetilasi istonica (HDAC) per esempio butirrato di sodio, acido idrossammico suberoilanilide (SAHA), depsipeptide (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;

- inibitori della via metabolica di ubiquitina-proteasoma per esempio PS-341, MLN.41 o bortezomib;

- Yondelis;

- inibitori della telomerasi per esempio telomestatina;

- inibitori delle metalloproteinasi della matrice per esempio batimastat, marimastat, prinostat o metastat.

- interleuchine ricombinanti per esempio aldesleuchina, denileuchina diftitox, interferone alfa 2a, interferone alfa 2b, peginterferone-alfa 2b

- inibitori delle MAPK

- retinoidi per esempio alitretinoina, bexarotene, tretinoina

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

- triossido di arsenico

- asparaginasi

- steroidi per esempio drostanolone propionato, megestrolo acetato, nandrolone (decanoato, fenpropionato), desametasone

- agonisti o antagonisti dell'ormone rilasciante la gonadotropina per esempio abarelix, acetato di goserelina, acetato di istrelina, acetato di leuprolide

- talidomide, lenalidomide

- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasi, pegaspargasi, rasburicasi

- mimetici di BH3 per esempio ABT-737

- inibitori di MEK per esempio PD98059, AZD6244, CI-1040

- analoghi del fattore di stimolazione delle colonie per esempio filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoietina o suoi analoghi (per esempio darbepoetina alfa); interleuchina 11; oprelvekin; zoledronato, acido zoledronico; fentanil; bifosfonato; palifermin.

- un inibitore steroideo della citocromo P450 17alfa-idrossilasi-17,20-liasi (CYP17), per esempio abiraterone, abiraterone acetato.

I composti come definiti qui hanno anche applicazioni terapeutiche nel sensibilizzare le cellule tumorali per la radioterapia e per la chemioterapia.

I composti come definiti qui possono quindi essere utilizzati come "radiosensibilizzante" e/o "chemiosensibilizzante" o possono essere somministrati in combinazione con un altro "radiosensibilizzante" e/o "chemiosensibilizzante".

Il termine "radiosensibilizzante", come utilizzato qui, viene definito come una molecola, preferibilmente una molecola a basso peso molecolare, somministrata agli animali in quantità terapeuticamente efficaci per incrementare la sensibilità delle cellule alla radiazione ionizzante e/o per promuovere il trattamento di malattie che sono trattabili con la radiazione ionizzante.

Il termine "chemiosensibilizzante", come utilizzato qui, viene definito come una molecola, preferibilmente una molecola a basso peso molecolare, somministrata agli animali in quantità terapeuticamente efficaci per incrementare la sensibilità delle cellule alla chemioterapia e/o per promuovere il trattamento di malattie che sono trattabili con sostanze chemioterapiche.

Per la modalità d'azione dei radiosensibilizzanti sono stati suggeriti in letteratura diversi meccanismi compresi: radiosensibilizzanti di cellule ipossiche (per esempio, composti 2-nitroimidazolici, e composti di biossido di benzotriazina) che mimano l'ossigeno o in alternativa si comportano come agenti bioriduttivi in condizioni di ipossia; radiosensibilizzanti di cellule non ipossiche (per esempio, pirimidine alogenate) possono essere analoghi di basi di DNA e preferibilmente incorporati nel DNA di cellule cancerose e quindi promuovono la rottura di molecole di DNA indotta da radiazioni e/o impediscono i normali meccanismi di riparazione del DNA; e altri diversi meccanismi d'azione potenziali sono stati ipotizzati per i

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

radiosensibilizzanti nel trattamento di una malattia.

Molti protocolli di trattamento del cancro impiegano attualmente radiosensibilizzanti in combinazione con radiazione di raggi X. Esempi di radiosensibilizzanti attivati da raggi X includono, ma senza limitazione, i seguenti: metronidazolo, misonidazolo, desmetilmisonidazolo, pimonidazolo, etanidazolo, nimorazolo, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinammide, 5-bromodeossiuridina (BUdR), 5-iododeossiuridina (IUdR), bromodeossicitidina, fluorodeossiuridina (FudR), idrossiurea, cisplatino, e analoghi e derivati terapeuticamente efficaci degli stessi.

La terapia fotodinamica (PDT) dei tumori impiega la luce visibile come radiazione attivatrice dell'agente sensibilizzante. Esempi di radiosensibilizzanti fotodinamici includono quanto segue, ma senza limitazione: derivati di ematoporfirina, Photofrin, derivati di benzoporfirina, ezioporfirina di stagno, feoforbide-a, batterioclorofilla-a, naftalocianine, ftalocianine, ftalocianina di zinco, e analoghi e derivati terapeuticamente efficaci degli stessi.

Radiosensibilizzanti possono essere somministrati in combinazione con una quantità terapeuticamente efficace di uno o più altri composti, compresi, ma senza limitazione: composti che promuovono l'incorporazione di radiosensibilizzanti alle cellule bersaglio; composti che controllano il flusso di sostanze terapeutiche, sostanze nutrienti, e/o ossigeno alle cellule bersaglio; agenti chemioterapici che agiscono sul tumore con o senza ulteriore radiazione; o altri composti terapeuticamente efficaci per trattare il cancro o altre malattie.

Chemiosensibilizzanti possono essere somministrati in combinazione con una quantità terapeuticamente efficace di uno o più altri composti, compresi, ma senza limitazione: composti che promuovono l'incorporazione di chemiosensibilizzanti alle cellule bersaglio; composti che controllano il flusso di sostanze terapeutiche, sostanze nutrienti, e/o ossigeno alle cellule bersaglio; agenti chemioterapici che agiscono sul tumore o altri composti terapeuticamente efficaci per trattare il cancro o un'altra malattia. Antagonisti del calcio, per esempio verapamil, sono trovati utili in combinazione con agenti antineoplastici per stabilire la chemiosensibilità in cellule tumorali resistenti ad agenti chemioterapici ricevuti e per potenziare l'efficacia di tali composti in tumori maligni sensibili ai farmaci.

Alla luce delle loro proprietà farmacologiche utili, i componenti delle combinazioni come definite qui, cioè l'uno o più altri agenti medicinali ed il composto come definito qui, possono essere formulati in varie forme farmaceutiche per gli scopi di somministrazione. I componenti possono essere formulati separatamente in composizioni farmaceutiche singole o in una composizione farmaceutica unitaria contenente tutti i componenti.

La presente descrizione quindi riguarda anche una composizione farmaceutica comprendente l'uno o più altri agenti medicinali ed il composto come definito qui insieme ad un veicolante farmaceutico.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

La presente descrizione riguarda inoltre l'uso di una combinazione secondo la descrizione nella preparazione di una composizione farmaceutica per inibire la crescita delle cellule tumorali.

La presente descrizione riguarda inoltre un prodotto contenente come primo principio attivo un composto come definito qui e come ulteriore principio attivo uno o più agenti antitumorali, come preparazione combinata per uso simultaneo, separato o sequenziale nel trattamento di pazienti affetti da cancro.

L'uno o più altri agenti medicinali ed il composto come definito qui possono essere somministrati simultaneamente (per esempio in composizioni separate o unitarie) o consecutivamente in qualsiasi ordine. In quest'ultimo caso, i due o più composti verranno somministrati entro un periodo ed in una quantità ed in un modo che è sufficiente per garantire che si ottenga un effetto benefico o sinergico. Sarà riconosciuto che il metodo e l'ordine di somministrazione preferiti e le quantità ed i regimi di dosaggio rispettivi per ciascun componente della combinazione dipenderanno dai particolari altri agente medicinale e composto come definito qui che vengono somministrati, dalla loro via di somministrazione, dal particolare tumore che viene trattato e dal particolare ospite che viene trattato. Il metodo e l'ordine di somministrazione e le quantità di dosaggio ed il regime ottimali possono essere facilmente determinati da parte di coloro che sono esperti nell'arte utilizzando metodi convenzionali ed alla luce delle informazioni esposte qui.

Il rapporto in peso del composto come definito qui e dell'uno o più altro/i agente/i antitumorale/i quando somministrato/i come combinazione può essere determinato da parte della persona esperta nell'arte. Il suddetto rapporto ed il dosaggio e la frequenza di somministrazione esatti dipendono dal particolare composto come definito qui e dallo/i altro/i agente/i antitumorale/i utilizzato/i, dalla particolare condizione che viene trattata, dalla gravità delle condizioni che vengono trattate, dall'età, dal peso, dal sesso, dalla dieta, dal tempo di somministrazione e dalla condizione fisica generale del particolare paziente, dalla modalità di somministrazione così come da altri medicamenti di cui l'individuo possa essere in corso di assunzione, com'è ben noto a coloro che sono esperti nell'arte. Inoltre, è evidente che la quantità giornaliera efficace può essere abbassata o aumentata in relazione alla risposta del soggetto trattato e/o in relazione alla valutazione del medico che prescrive i composti come definiti qui. Un particolare rapporto in peso per il presente composto di formula (I) ed un altro agente antitumorale può variare da 1/10 a 10/1, più in particolare da 1/5 a 5/1, ancora più in particolare da 1/3 a 3/1.

Il composto di coordinazione del platino viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 1 a 500 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 50 a 400 mg/m^2, in particolare per il cisplatino in un dosaggio di circa 75 mg/m^2 e per il carboplatino di circa 300 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Il composto di taxano viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 50 a 400 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 75 a 250 mg/m^2, in particolare per il paclitaxel in un dosaggio da circa 175 a 250 mg/m^2 e per il docetaxel di circa da 75 a 150 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

Il composto camptotecinico viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 0,1 a 400 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 1 mg a 300 mg/m^2, in particolare per l'irinotecano in un dosaggio di circa da 100 a 350 mg/m^2 e per il topotecano da circa 1 a 2 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

Il derivato dell'antitumorale podofillotossina viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 30 a 300 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 50 a 250 mg/m^2, in particolare per l'etoposide in un dosaggio di circa da 35 a 100 mg/m^2 e per il teniposide di circa da 50 a 250 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

L'antitumorale alcaloide della vinca viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 2 a 30 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, in particolare per vinblastina in un dosaggio da circa 3 a 12 mg/m^2, per vincristina in un dosaggio da circa 1 a 2 mg/m^2, e per vinorelbina in un dosaggio da circa 10 a 30 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

L'antitumorale derivato nucleosidico viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 200 a 2500 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 700 a 1500 mg/m^2, in particolare per 5-FU in un dosaggio da 200 a 500 mg/m^2, per gemcitabina in un dosaggio da circa 800 a 1200 mg/m^2 e per capecitabina di circa da 1000 a 2500 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

Gli agenti alchilanti quali mostarda azotata o nitrosourea vengono vantaggiosamente somministrati in un dosaggio da 100 a 500 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 120 a 200 mg/m^2, in particolare per ciclofosfamide in un dosaggio da circa 100 a 500 mg/m^2, per clorambucile in un dosaggio da circa 0,1 a 0,2 mg/kg, per carmustina in un dosaggio di circa da 150 a 200 mg/m^2, e per lomustina in un dosaggio di circa da 100 a 150 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

L'antitumorale derivato di antraciclina viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 10 a 75 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, per esempio da 15 a 60 mg/m^2, in particolare per doxorubicina in un dosaggio di circa da 40 a 75 mg/m^2, per daunorubicina in un dosaggio di circa da 25 a 45 mg/m^2, e per idarubicina in un dosaggio di circa da 10 a 15 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

L'agente antiestrogenico viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da circa 1 a 100 mg al giorno in relazione all'agente particolare e alla condizione che viene trattata. Il tamoxifene viene vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio da 5 a 50 mg, preferibilmente da 10 a 20 mg due volte al giorno, continuando la terapia per un tempo sufficiente per raggiungere e mantenere un effetto terapeutico. Il toremifene viene

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio di circa 60 mg una volta al giorno, continuando la terapia per un tempo sufficiente per raggiungere e mantenere un effetto terapeutico. L'anastrozolo viene vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio di circa 1 mg una volta al giorno. Il droloxifene viene vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio di circa 20-100 mg una volta al giorno. Il raloxifene viene vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio di circa 60 mg una volta al giorno. L'exemestano viene vantaggiosamente somministrato per via orale in un dosaggio di circa 25 mg una volta al giorno.

Gli anticorpi vengono vantaggiosamente somministrati in un dosaggio da circa 1 a 5 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, o come noto nell'arte, se differente. Il trastuzumab viene vantaggiosamente somministrato in un dosaggio da 1 a 5 mg per metro quadrato (mg/m^2) di area superficiale corporea, in particolare da 2 a 4 mg/m^2 per ciclo di trattamento.

Questi dosaggi possono essere somministrati per esempio una, due o più volte per ciclo di trattamento, che può essere ripetuto per esempio ogni 7, 14, 21 o 28 giorni.

I composti di formula (I), i sali da addizione farmaceuticamente accettabili, in particolare sali da aggiunta di acidi farmaceuticamente accettabili, e loro forme stereoisomeriche possono avere proprietà diagnostiche preziose poiché essi possono essere utilizzati per rilevare o per identificare la formazione di un complesso tra un composto marcato ed altre molecole, peptidi, proteine, enzimi o recettori.

I metodi di rilevamento o di identificazione possono utilizzare composti che vengono marcati con agenti marcanti quali radioisotopi, enzimi, sostanze fluorescenti, sostanze luminose, ecc. Esempi dei radioisotopi includono ^{125}I, ^{131}I, ^{3}H e ^{14}C. Gli enzimi sono solitamente resi rilevabili mediante coniugazione di un substrato appropriato che, a sua volta, catalizza una reazione rilevabile. Esempi di questo includono, per esempio, beta-galattosidasi, beta-glucosidasi, fosfatasi alcalina, perossidasi e malato deidrogenasi, preferibilmente perossidasi di rafano. Le sostanze luminose includono, per esempio, luminolo, derivati del luminolo, luciferina, equorina e luciferasi.

I campioni biologici possono essere definiti come tessuto corporeo o fluidi corporei. Esempi di fluidi corporei sono fluido cerebrospinale, sangue, plasma, siero, urina, espettorato, saliva e simili.

Vie di sintesi generali

Gli esempi seguenti illustrano la presente invenzione ma sono soltanto esempi e non sono intesi limitare l'ambito delle rivendicazioni in alcun modo. Gli esempi che non sono compresi nell'ambito delle rivendicazioni devono essere intesi come esempi di riferimento, che non fanno parte dell'invenzione.

Parte sperimentale

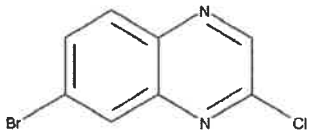
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In seguito, il termine "CH_3CN" significa acetonitrile, "DCM" significa diclorometano, "TBAF" significa fluoruro di tetrabutilammonio, "K_2CO_3" significa carbonato di potassio, "$MgSO_4$" significa solfato di magnesio, "MeOH" significa metanolo, "EtOH" significa etanolo, "EtOAc" significa acetato di etile, "Et_3N" significa trietilammina, "HOBt" significa 1-idrossi-1H-benzotriazolo, "DPPP" significa 1,3-propandiil-bis[difenilfosfina], "DIPE" significa etere diisopropilico, "THF" significa tetraidrofurano, "NH_4Cl" significa cloruro d"ammonio, "$Pd(PPh_3)_4$" significa tetrakis(trifenilfosfina)palladio, "DIPEA" significa N-etil-N-(1-metiletil)-2-propilammina, "DMF" significa N,N-dimetilformammide, "NaH" significa idruro di sodio, "$Pd_2(dba)_3$" significa tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0), "HOAc" significa acido acetico, "PPh_3" significa trifenilfosfina, "NH_4OH" significa idrossido d'ammonio, "TBDMSCl" significa cloruro di tert-butildimetilsilile, "S-Phos" significa diciclοesil(2',6'-dimetossi[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfina, "X-Phos" significa diciclοesil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, "Na_2SO_4" significa solfato di sodio, "i-PrOH" significa 2-propanolo, "t-BuOH" significa 2-metil-2-propanolo, "K_3PO_4" significa fosfato di potassio, p.f. significa punto di fusione.

A. Preparazione degli intermedi

Esempio A1

a-1) Preparazione dell'intermedio 1



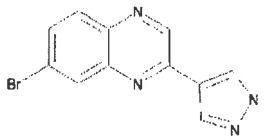
7-Bromo-2(1H)-chinossalinone (47,2 g; 210 mmol) è stato aggiunto ad ossicloruro di fosforo (470 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 100°C per 2 ore, raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo è stato ripreso con DCM e versato su ghiaccio, acqua e K_2CO_3 in polvere. La miscela è stata filtrata su Celite. La Celite è stata lavata due volte con DCM. Lo strato organico è stato fatto decantare, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 49 g (96%) dell'intermedio 1 (solido grigio). p.f. = 146°C.

In alternativa l'intermedio 1 è stato preparato anche utilizzando la seguente procedura:

cloruro di tionile (407,5 ml; 5,59 mol), quindi N,N-dimetilformammide (34,6 ml; 0,45 mol) sono stati aggiunti goccia a goccia ad una miscela di 7-bromo-2(1H)-chinossalinone (500 g; 2,24 mol) in toluene (7,61 l). La miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 17 ore quindi raffreddata a 35°C e versata con cautela su acqua. La miscela bifasica è stata agitata per 30 minuti e quindi fatta decantare. Lo strato organico è stato fatto evaporare a secchezza ed il residuo cristallizzato in metil-tert-butiletere, filtrato ed il precipitato lavato con metil-tert-butiletere ed essiccato a dare 407 g (74,7%) dell'intermedio 1. Il filtrato è stato fatto evaporare e ricristallizzato in metil-tert-butiletere a dare una seconda frazione di 72 g (13,2%) dell'intermedio 1.

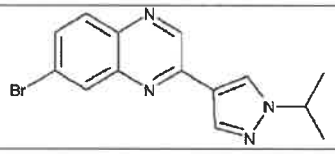
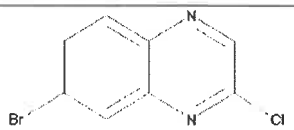
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

b-1) Preparazione dell'intermedio 2

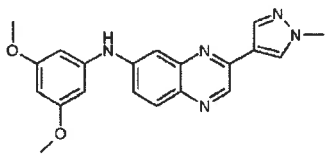


Sotto N_2, l'intermedio 1 (20 g; 82,1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (17,1 g; 82,1 mmol), una soluzione acquosa di carbonato di sodio 2M (41,1 ml; 82,1 mmol) in etilenglicole dimetiletere (200 ml) sono stati degassati mediante gorgogliamento di azoto per 15 minuti. Tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,95 g; 0,82 mmol) è stato aggiunto e scaldato a riflusso per 15 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 29,9 g. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 1000 g MATREX; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, CH_3OH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate fino a secchezza a dare 19,5 g (82%) dell'intermedio 2. p.f. = 172°C.

In alternativa l'intermedio 2 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura: intermedio 1 (502 g; 2,06 mol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (450,42 g; 2,16 mol), trifenilfosfina (10,82 g; 0,041 mol) ed acetato di palladio(II) sono stati aggiunti ad una miscela di carbonato di sodio (240,37 g; 2,267 mol), 1,2-dimetossietano (5,48 l) ed acqua (1,13 l). La miscela di reazione è stata agitata a riflusso per 20 ore, quindi è stato aggiunto 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (42,9 g; 0,206 mol) e la miscela di reazione è stata fatta rifluire fino alla conversione completa (4 ore). La miscela di reazione è stata versata in acqua, agitata per 2 ore a temperatura ambiente, filtrata ed il precipitato è stato lavato con acqua. Il precipitato è stato quindi triturato con metanolo e filtrato. Il precipitato è stato lavato con metanolo ed essiccato a dare 532,2 g (89%) dell'intermedio 2 (polvere biancastra).

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	

c-1) Preparazione dell'intermedio 3

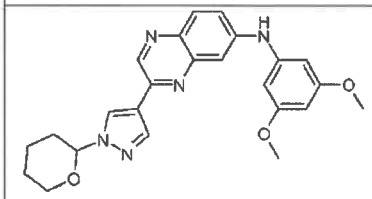
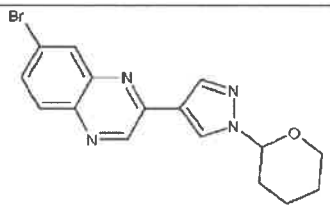
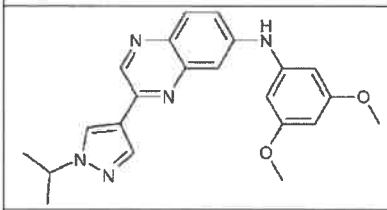
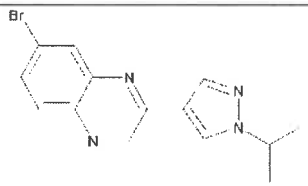
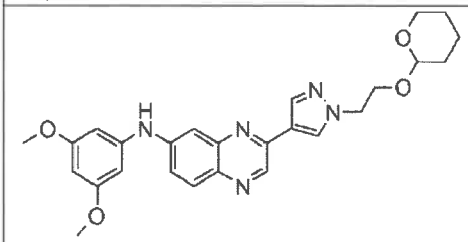
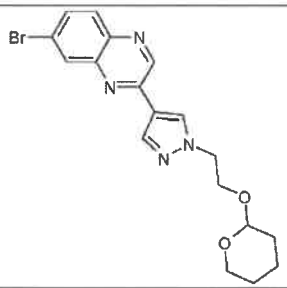
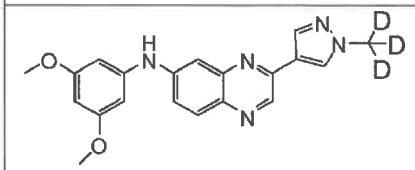
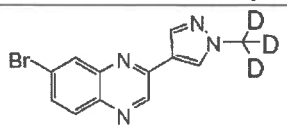


Una miscela dell'intermedio 2 (20 g; 69,2 mmol), 3,5-dimetossianilina (10,6 g; 69,2 mmol), tert-butossido di sodio (20 g; 0,21 mol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina (2,2 g; 3,5 mmol) in diossano (500 ml) è stata degassata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

10 minuti, è stato aggiunto acetato di palladio(II) (0,78 g; 3,5 mmol) a porzioni a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata scaldata a 90°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e ripartita tra acqua ed EtOAc. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a dare 40 g di composto grezzo. Questo residuo è stato ripreso con DCM/Et_2O (3/7) e la miscela è stata agitata per 30 minuti. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 20 g dell'intermedio 3 (solido marrone). Il filtrato è stato fatto evaporare a secchezza a dare 40 g di un composto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g MATREX; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, CH_3OH al 2%). Le frazioni pure sono state concentrate a dare 4,2 g dell'intermedio 3 (solido marrone). p.f. = 199°C (DSC).

Resa complessiva = 96,8%.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
 intermedio 49	
	
	
 D = deuterio	

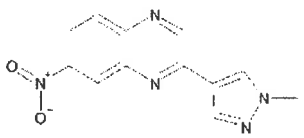
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

In alternativa l'intermedio 3 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

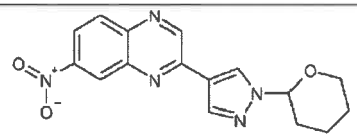
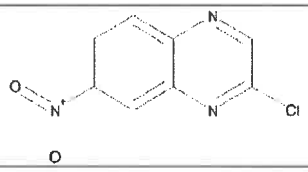
Una miscela dell'intermedio 2 (80 g; 277 mmol), 3,5-dimetossianilina (47,6 g; 304 mmol) e carbonato di cesio (108,2 g; 332 mmol) in 1,2-dimetossietano (1,1 l) è stata agitata a 80°C sotto un flusso di N_2 e quindi raffreddata a temperatura ambiente (soluzione A). In un altro pallone sotto N_2, una miscela di acetato di palladio(II) (0,62 g; 2,8 mmol) e 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico (1,76 g; 2,8 mmol) è stata agitata a 40°C per 15 minuti e quindi aggiunta alla soluzione A a 35°C. La nuova miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 20 ore, raffreddata a 50°C ed è stata aggiunta acqua (1,11 l). La miscela di reazione è stata seminata con cristalli dell'intermedio 3 ed ulteriore acqua (0,55 l) è stata aggiunta prima di raffreddare a temperatura ambiente. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con acqua, quindi ricristallizzato in alcol isopropilico (con germinazione). Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con etere diisopropilico ed essiccato a dare 79,2 g (79,2%) dell'intermedio 3.

In alternativa l'intermedio 3 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

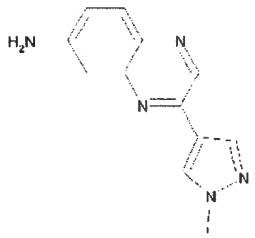
a-2) Preparazione dell'intermedio 4



2-Cloro-7-nitrochinossalina (27,8 g, 133 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (30,4 g, 146 mmol), soluzione acquosa di Na_2CO_3 2M (66,3 ml, 133 mmol) in etilenglicole dimetiletere (330 ml) sono stati degassati con N_2 per 15 minuti. É stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,5 g, 1,33 mmol) e la miscela di reazione è stata scaldata a 100°C per 7 ore. La reazione è stata versata in acqua. Il precipitato è stato separato per filtrazione, ripreso con EtOAc, quindi filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 31,4 g (93%) dell'intermedio 4 (solido giallo). p.f. = 231°C (DSC).

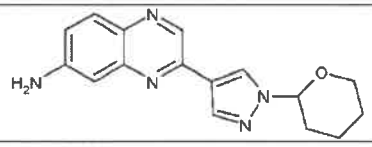
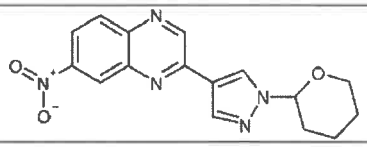
Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	

b-2) Preparazione dell'intermedio 5



Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

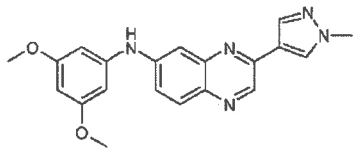
Una miscela dell'intermedio 4 (15,7 g, 61,5 mmol) e nichel Raney (16 g) in CH_3OH (380 ml) e THF (60 ml) è stata idrogenata sotto una pressione di 3 bar per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata su uno strato di Celite, che è stata lavata 3 volte con CH_3OH/DCM (50/50), quindi diverse volte con una miscela di MeOH/acetone. I filtrati combinati sono stati fatti evaporare fino a secchezza a dare 13,1 g (95%) dell'intermedio 5 (solido marrone). p.f. = 240°C (DSC).

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	

In alternativa l'intermedio 5 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

Un'autoclave di acciaio inossidabile da 200 ml è stata caricata sotto atmosfera di N_2 con l'intermedio 2 (5 g, 17,3 mmol), NH_4OH (100 ml) e Cu_2O (0,1 g). L'autoclave è stata chiusa e la reazione è stata condotta per 16 ore ad una temperatura di 150°C. La miscela di reazione è stata estratta con DCM, lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$) e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Kromasil C18 100A 5 µm, Eka nobel; fase mobile, da soluzione allo 0,25% di bicarbonato d'ammonio in acqua al 90%, MeOH al 10%, a MeOH al 100%). Sono state raccolte le frazioni pure a dare 2,4 g (61,6%) dell'intermedio 5.

c-2) Preparazione dell'intermedio 3



L'esperimento è stato eseguito 3 volte sulla seguente quantità.

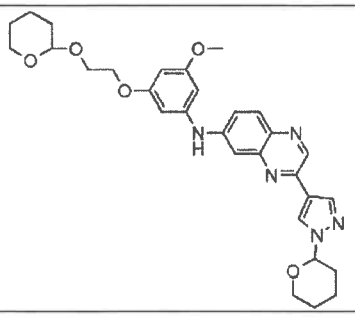
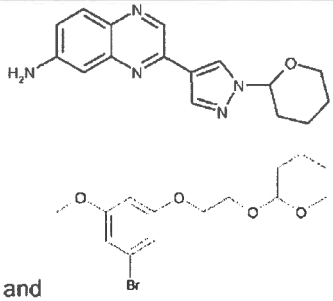
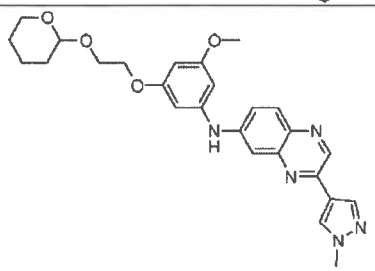
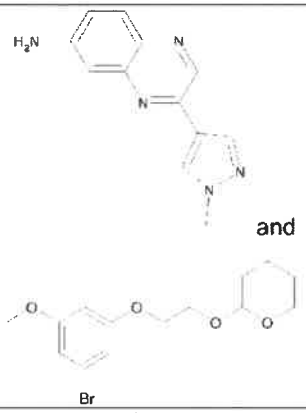
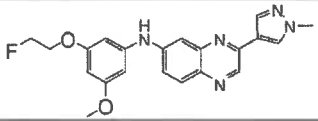
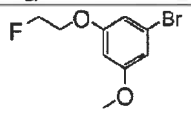
Una miscela dell'intermedio 5 (2,12 g, 9,4 mmol), 1-bromo-3,5-dimetossibenzene (2,25 g, 10,4 mmol), tert-butossido di sodio (2,71 g, 28,3 mmol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (0,29 g, 0,47 mmol) in etilenglicole dimetiletere (40 ml) è stata degassata con N_2 per 10 minuti. Acetato di palladio(II) (0,21 g, 0,94 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata scaldata a 135°C per 60 minuti con irradiazione di microonde. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O ed EtOAc.

I 3 esperimenti sono stati combinati per la lavorazione. La miscela è stata filtrata su Celite.

Il filtrato è stato estratto con EtOAc. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su $MgSO_4$, filtrati e fatti evaporare a secchezza a dare 11,3 g di composto grezzo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, (450 g) MATREX; fase mobile

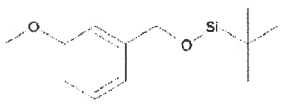
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, iPrOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 7,6 g (74%) dell'intermedio 3 (solido marrone).

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	 and
	 and
	

["and" = e]

a-4) Preparazione dell'intermedio 6

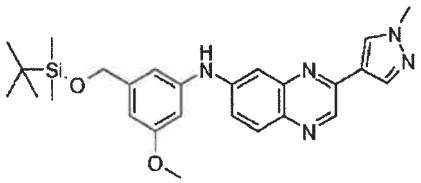


Cloruro di tert-butildimetilsilile (2,096 g, 13,9 mmol) è stato aggiunto a 3-cloro-5-metossibenzenmetanolo (2 g, 11,6 mmol) in DCM (40 ml) a 0°C, cui è seguito imidazolo (2,5 g, 36,85 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare lentamente a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed acqua. Le 2 fasi sono state separate, la fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a dare un olio che è solidificato a riposo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm,

Marco Giovanni Mari
USBM-EPI-090

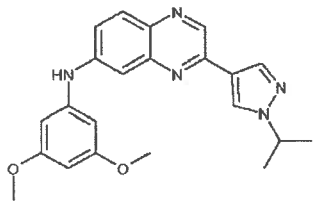
90 g; fase mobile EtOAc al 30%, pentano al 70%). Le frazioni sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 2,56 g (77%) dell'intermedio 6.

b-4) Preparazione dell'intermedio 7



Intermedio 6 (1,39 g, 3,9 mmol), intermedio 5 (0,7 g, 3,1 mmol), Cs_2CO_3 (3 g, 0,3 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0,28 g, 0,3 mmol) e X-Phos (0,33 g, 0,68 mmol) in t-BuOH (20 ml) sono stati agitati a 100°C con irradiazione di microonde per 3 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite ed il filtrato è stato concentrato a ~1/3 del volume iniziale. H_2O ed EtOAc sono stati aggiunti e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8 µ (Shandon); fase mobile gradiente da una soluzione allo 0,25% di bicarbonato d'ammonio in acqua al 70%/CH_3CN al 30% a una soluzione allo 0,25% di bicarbonato d'ammonio in acqua al 10%/CH_3CN al 90%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 418 mg dell'intermedio 7.

a-5) Preparazione dell'intermedio 8

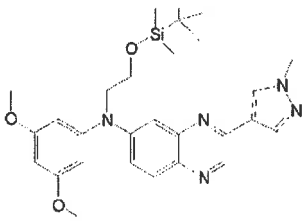


Una miscela dell'intermedio 13 (si veda in seguito) (9,45 g, 29,9 mmol), 1-(1-metiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (8,48 g, 35,9 mmol), fosfato di potassio (15,88 g, 74,8 mmol) e diciclohesil(2',6'-dimetossi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1,23 g, 3,0 mmol) in diossano (125 ml) e H_2O (25 ml) è stata degassata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 min, $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 g, 1,5 mmol) è stato aggiunto a porzioni. La miscela di reazione è stata quindi scaldata a 80°C per una notte, quindi raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato lavato con acqua, quindi con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (20,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 1000 g MATREX; fase mobile DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 10 g (85%) dell'intermedio 8.

Marco Giovanni Mari
USBM - BPI-090

Esempio A2

Preparazione dell'intermedio 9

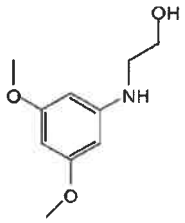


NaH (1,77 g; 44,27 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (8 g; 22,13 mmol) in N,N-dimetilformammide (160 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi, (2-bromoetossi)-tert-butildimetilsilano (9,5 ml; 44,27 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 17 g di un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 200 g; fase mobile gradiente da DCM al 100% a DCM al 96%, MeOH al 4%).

Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 11 g (95%) dell'intermedio 9.

In alternativa l'intermedio 9 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

a) Preparazione dell'intermedio 40

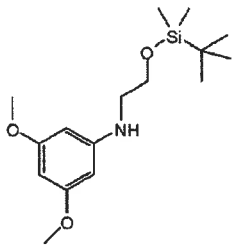


Una miscela di 3,5-dimetossifenilammina (250 g; 1,63 mol), carbonato di cesio (319 g; 0,98 mol) ed acqua (0,33 l) in 1,2-dimetossietano (2 l) è stata scaldata a 60°C. Quindi è stato aggiunto acido cloroformico, estere 2-cloroetilico (250 g; 1,75 mol) goccia a goccia a questa temperatura nel corso di 1 ora. Una soluzione di idrossido di potassio (458 g; 8,2 mol) in acqua (1,3 l) è stata aggiunta in una porzione. La miscela di reazione è stata agitata a 60°C per 30 minuti, quindi scaldata a 100°C per eliminare per distillazione l'1,2-dimetossietano utilizzando una trappola di Dean-Starck. Il residuo è stato raffreddato a 50°C ed estratto con metil-tert-butiletere (1,14 l). Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato in una miscela di metil-tert-butiletere ed eptano. Il precipitato è stato

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

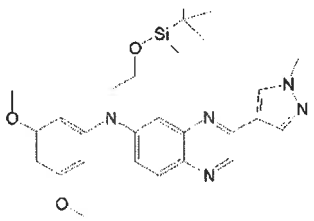
separato per filtrazione ed essiccato a dare 241,8 g (75%) dell'intermedio 40.

b) Preparazione dell'intermedio 41



TBDMSCl (262,7 g; 1,74 mol) è stato aggiunto a porzioni nel corso di 10 minuti, in atmosfera di N_2, ad una soluzione dell'intermedio 40 (327,4 g; 1,66 mol) e 1H-imidazolo (124,3 g; 1,825 mol) in DCM (3,3 l) a temperatura ambiente. Dopo il completamento della reazione, è stata aggiunta acqua (3,3 l) e lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con acqua (3,3 l), essiccato ($MgSO_4$), filtrato e la parte solida del filtrato è stata filtrata su gel di silice e concentrata a dare 496 g (95,9%) dell'intermedio 41, utilizzato grezzo per il passaggio successivo.

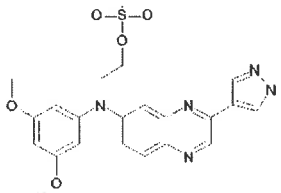
c) Preparazione dell'intermedio 9



In un'atmosfera inerte, una soluzione di acetato di palladio(II) (1,16 g; 5,2 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico (4,4 g; 6,9 mmol) in 1,2-dimetossietano (52 ml) è stata aggiunta a temperatura ambiente ad una soluzione di intermedio 2 (100 g; 346 mmol), intermedio 41 (118,5 g; 380,5 mmol) e carbonato di cesio (135 g; 415 mmol) in 1,2-dimetossietano (1,4 l). La miscela di reazione è stata scaldata a 80°C nel corso di 1 ora, agitata a questa temperatura per 2 ore e fatta rifluire per una notte. Acqua (0,5 l) e DCM (1,5 l) sono stati quindi aggiunti a temperatura ambiente e lo strato organico è stato separato, lavato con acqua e fatto evaporare fino a secchezza a dare l'intermedio 9 grezzo (211 g) che può essere utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

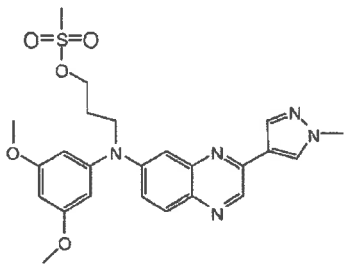
Esempio A3

Preparazione dell'intermedio 10



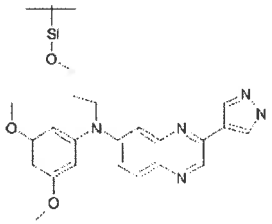
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Cloruro di metansolfonile (3,8 ml; 49,33 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 1 (10 g; 24,66 mmol) e Et_3N (8,58mL; 61,67 mmol) in DCM (250 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi per un'ora a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza (30°C). Il residuo è stato fatto precipitare mediante l'aggiunta di DIPE. Il solido è stato filtrato a dare, dopo l'essiccamento, 10,09 g (94%) dell'intermedio 10 (solido rosso). p.f. = 161°C (Kofler).

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
intermedio 17a 	composto 3

Esempio A4

a-1) Preparazione dell'intermedio 11

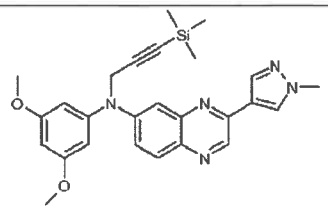
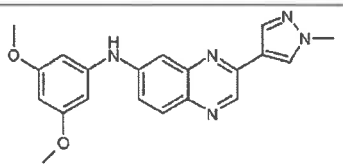


NaH (1,1 g; 27,67 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (5 g; 13,83 mmol) in N,N-dimetilformammide (80 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora quindi (3-bromopropossi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (6,41 ml, 27,67 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C quindi riscaldata a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare un residuo grezzo (9,1 g). La purificazione mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%) ha dato dopo concentrazione delle frazioni pure 7 g (94%) dell'intermedio 11.

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

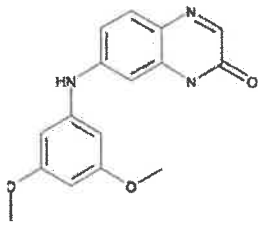
In alternativa l'intermedio 11 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

NaH (31,65 g, 60% p/p in olio; 0,79 mol) è stato aggiunto a porzioni nel corso di 15 minuti ad una soluzione raffreddata (-2°C) dell'intermedio 3 (130 g; 0,36 mol) in N,N-dimetilacetammide. La miscela di reazione è stata agitata a -2°C per 30 minuti prima dell'aggiunta di (3-bromopropossi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (100,2 g; 0,4 mol). La miscela di reazione è stata agitata ulteriormente a -2°C per 1,5 ore e per una notte a temperatura ambiente, dopo la rimozione del sistema refrigerante. La miscela di reazione è stata quindi versata in acqua (2,5 l), è stato aggiunto DCM (1 l) ed il pH è stato regolato a 6 con acido acetico. Sono stati separati gli strati, lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato fino a secchezza a dare 167,2 g (87%) dell'intermedio 11.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	
Intermedio 62	Intermedio 3

In alternativa l'intermedio 11 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

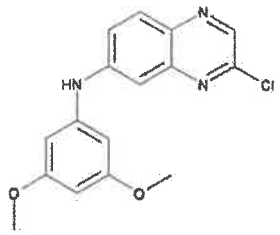
a-2) Preparazione dell'intermedio 12



7-Bromo-2(1H)-chinossalinone (25 g; 0,11 mol), 3,5-dimetossianilina (20,42 g; 0,133 mol), tert-butossido di sodio (32 g; 0,333 mol), 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (6,9 g; 0,011 mol) in etilenglicole dimetiletere (400 ml) sono stati degassati con N_2 per 10 minuti. Acetato di palladio(II) (2,5 g; 0,011 mol) è stato aggiunto e la miscela fatta rifluire per 5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed il solvente è stato concentrato sottovuoto a 150 ml. Il residuo è stato versato su acqua e ghiaccio (1,5 l) con agitazione ed è stato aggiunto EtOAc (100 ml). La sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte ed il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con acqua, quindi con CH_3CN ed essiccato a dare 33 g dell'intermedio 12.

b-2-a) Preparazione dell'intermedio 13

Marco Giovanni Mari
USBM - EP1-090

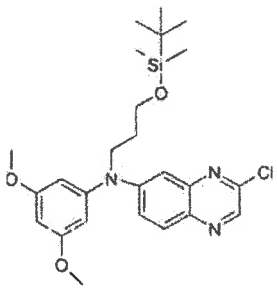


L'intermedio 12 (30 g; 0,1 mol) è stato aggiunto a porzioni a temperatura ambiente a ossicloruro di fosforo (415 ml). Quindi la miscela di reazione è stata scaldata a 80°C ed agitata a questa temperatura per 40 minuti. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e l'ossicloruro fosforoso è stato rimosso sottovuoto. Il residuo è stato versato con attenzione su una soluzione acquosa di K_2CO_3. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 450 g; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 22,6 g (70%) dell'intermedio 13. p.f. = 137°C (Kofler).

In alternativa l'intermedio 13 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura.

b-2-b) N-clorosuccinimmide (11,23 g; 84,08 mmol) è stata aggiunta a porzioni a temperatura ambiente ad una sospensione di PPh_3 (22,05 g, 84,08 mmol) in diossano (500 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. L'intermedio 12 (5 g; 16,8 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata fatta rifluire per 5 ore, quindi raffreddata a temperatura ambiente e resa basica con Et_3N (10 ml) con agitazione. La sospensione è stata agitata per una notte ed il materiale insolubile è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato concentrato ed il residuo (35 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 400 g; fase mobile DCM al 100%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza, a dare 2 g (37%) dell'intermedio 13.

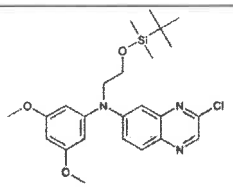
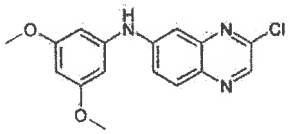
c-2) Preparazione dell'intermedio 14



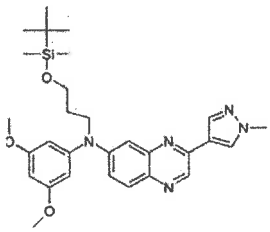
NaH (1,48 g; 37,1 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 13 (9 g; 28,50 mmol) in DMF (100 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi, (3-bromopropossi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (8,58 ml; 37,1 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C quindi lasciata riscaldare a temperatura

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

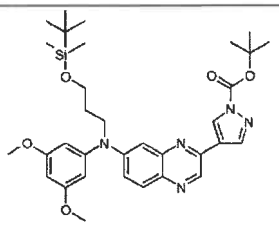
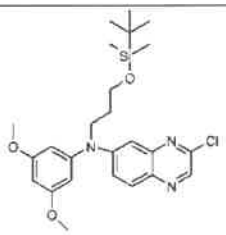
ambiente ed agitata per 4 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (17,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 1000 g, MATREX; fase mobile DCM al 98%, cicloesano al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 13,3 g (95%) di intermedio 14.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	

d-2) Preparazione dell'intermedio 11



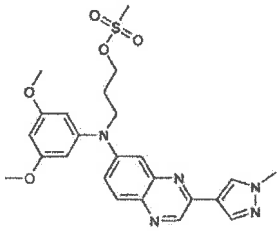
Una miscela dell'intermedio 14 (15,5 g; 31,8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (9,9 g; 47,6 mmol), fosfato di potassio (13,5 g; 63,5 mmol) e diciclohesil(2',6'-dimetossi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1,3 g; 3,2 mmol) in diossano (380 ml) e H_2O (150 ml) è stata agitata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, $Pd_2(dba)_3$ (1,45 g; 1,6 mmol) è stato aggiunto a porzioni a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata scaldata a 80°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. La miscela è stata filtrata su Celite. La Celite è stata lavata con DCM. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 21 g (99%) dell'intermedio 11.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
 intermedio 56	 (Intermedio 14 = A4 c-2)

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

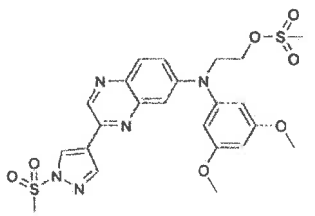
Esempio A5

a) Preparazione dell'intermedio 15

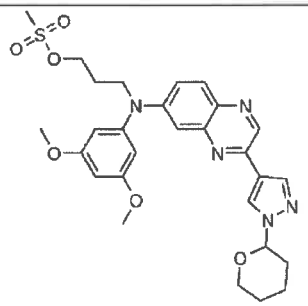
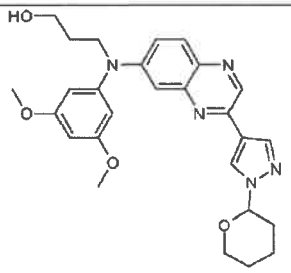


Cloruro di metansolfonile (3,53 ml, 45,77 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 3 (9,6 g, 22,88 mmol) e trietilammina (7,96 ml, 57,21 mmol) in DCM (250 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora permettendo alla temperatura di salire fino a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo grezzo è stato ripreso con DIPE. Il precipitato è stato filtrato a dare, dopo l'essiccamento, 10,5 g (92%) dell'intermedio 15.

b) Preparazione dell'intermedio 16

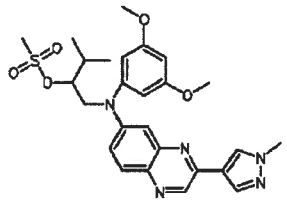


Cloruro di metansolfonile (0,97 ml, 12,52 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una sospensione di composto 2 (0,98 g, 2,50 mmol) e Et_3N (2,09 ml, 15,02 mmol) in DCM (50 ml) a 5°C sotto N_2. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata fatta evaporare a temperatura ambiente a dare 1,38 g dell'intermedio 16. Il residuo è stato utilizzato senza purificazione per il passaggio successivo.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	
Intermedio 48	Composto 49

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

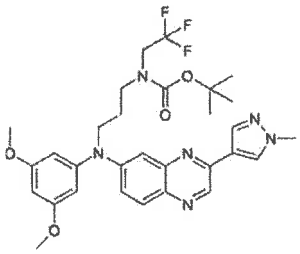
c) Preparazione dell'intermedio 143



Cloruro di metansolfonile (519 µl, 6,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 389 (1,5 g, 3,35 mmol), trietilammina (1,2 ml, 8,4 mmol), 4-dimetilamminopiridina (40,95 mg, 0,335 mmol) in DCM (50 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi a temperatura ambiente per 36 ore. Acqua e DCM sono stati aggiunti e lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da acetonitrile e Et_2O. Il solido risultante è stato filtrato ed essiccato a dare 622 mg (35%) di un solido giallo intermedio 143.

Esempio A6

a-1) Preparazione dell'intermedio 17



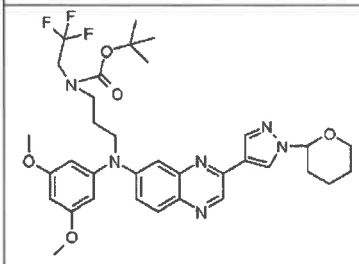
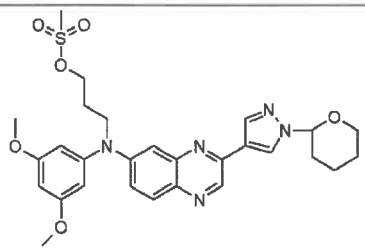
NaH (16,88 g; 0,42 mol) in sospensione in eptano è stato aggiunto lentamente ad una soluzione dell'intermedio 17a (100 g; 0,201 mol)) ed estere 1,1-dimetiletilico dell'acido N-(2,2,2-trifluoroetil)carbammico (48,03 g; 0,241 mol) in N,N-dimetilacetammide (1 l) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 0°C, lasciata scaldare a temperatura ambiente in 1 ora ed agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cautela con acqua (1 l) e la soluzione è stata estratta due volte con DCM. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, decantati e fatti evaporare a secchezza. Il residuo è stato disciolto in toluene, lo strato organico è stato lavato con acqua e fatto evaporare a secchezza a dare 147 g dell'intermedio 17 che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

In alternativa l'intermedio 17 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura

a-2) NaH (1 g; 24,94 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (4,5 g; 12,47 mmol) e dell'intermedio 69 (5,02 g; 14,96 mmol) in DMF (47 ml) a 5°C. La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per 1 ora, quindi raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua ghiacciata ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con acqua quindi con una soluzione salina satura, essiccato

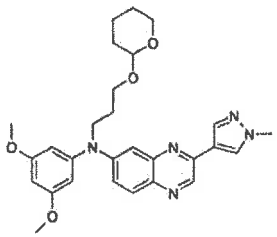
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato combinato con una frazione del prodotto preparata in modo analogo (utilizzando 1,4 g dell'intermedio 3) e quindi purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm) fase mobile gradiente da DCM al 99%/CH_3OH all'1% a DCM al 97%/MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza dando 5,8 g (77%) dell'intermedio 17. p.f. = 113°C.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**
	
Intermedio 50	Intermedio 48 (preparato secondo A5b)

Esempio A7

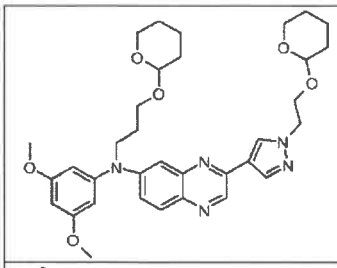
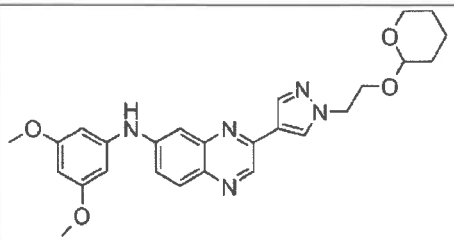
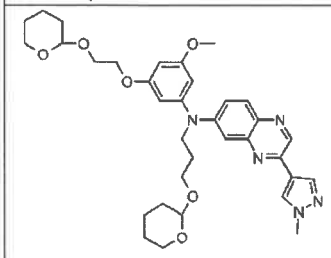
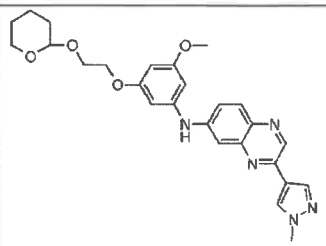
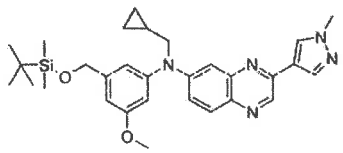
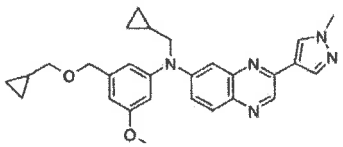
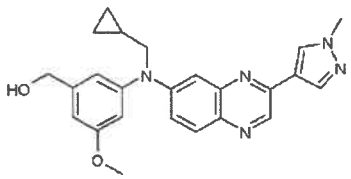
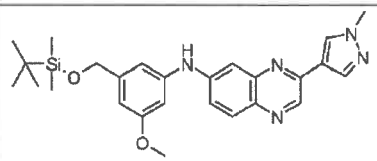
a) Preparazione dell'intermedio 18



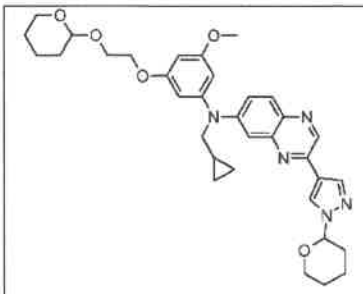
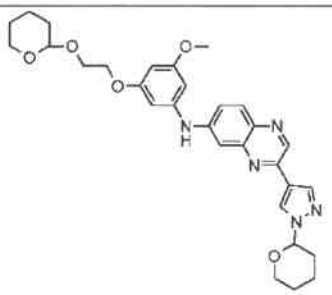
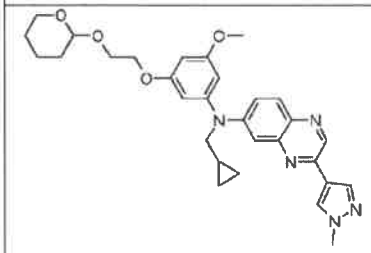
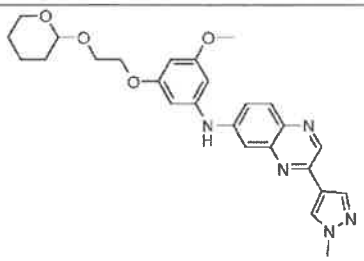
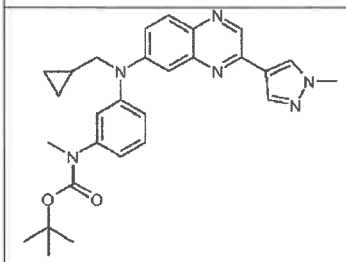
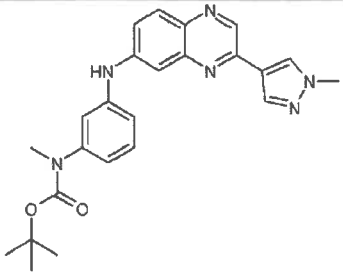
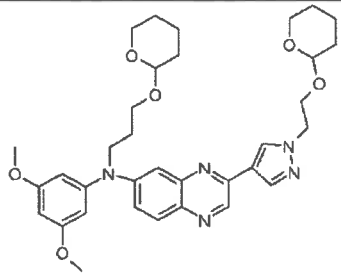
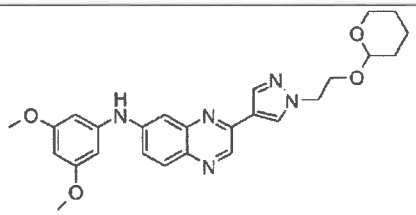
NaH (830 mg; 20,75 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (5 g; 13,84 mmol) in N,N-dimetilformammide (150 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stata aggiunta una soluzione di 2-(3-bromopropossi)tetraidro-2H-pirano (3,5 ml; 20,75 mmol) goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 8,46 g dell'intermedio 18.

Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

	
 intermedio 59	
una miscela di  ,  e  intermedio 60	

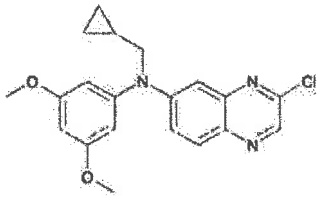
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 intermedio 51	
 intermedio 55	
 intermedio 57	
 intermedio 58	

Esempio A8

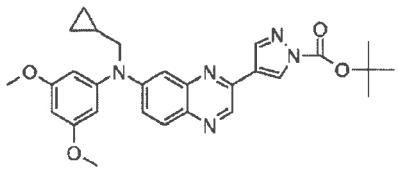
Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

a) Preparazione dell'intermedio 19



NaH (882 mg; 22,04 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 13 (5,8 g; 18,4 mmol) in DMF (100 ml) sotto N_2 a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti e (bromometil)ciclopropano (2,2 ml; 22,04 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia. La miscela è stata agitata per altri 20 minuti a 5°C, quindi a temperatura ambiente per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata versata in H_2O ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza, a dare 6,7 g (98%) dell'intermedio 19.

b) Preparazione dell'intermedio 20

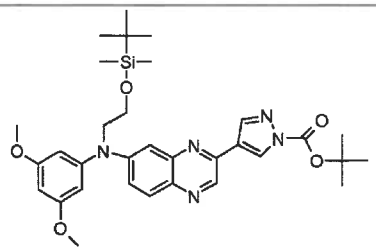
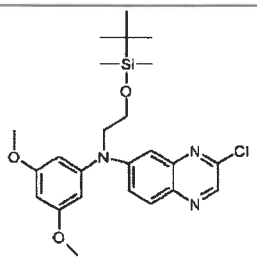


Una miscela dell'intermedio 19 (3 g; 8,1 mmol), acido 1-Boc-pirazol-4-boronico estere pinacolico (2,86 g; 9,7 mmol), fosfato di potassio (3,44 g; 16,2 mmol), 2-dicicloesilfosfino-2',6'-dimetossibifenile (0,33 g; 0,811 mmol) in diossano (60 ml) e H_2O (6 ml) è stata agitata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 min,

tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0,3 g; 0,41 mmol) è stato aggiunto a porzioni a temperatura ambiente e la miscela è stata scaldata a 80°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata filtrata attraverso uno strato di Celite. La Celite è stata lavata con EtOAc, quindi il filtrato è stato estratto con EtOAc, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,05%, DCM al 99%, iPrOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza, a dare 1,48 g (36%) dell'intermedio 20.

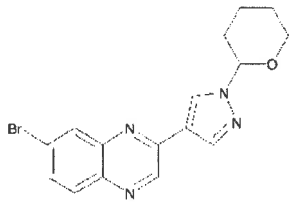
Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 intermedio 47	

Esempio A9

a-1) Preparazione dell'intermedio 21

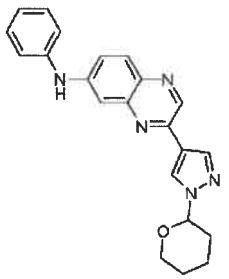


7-Bromo-2-clorochinossalina (10 g, 41,1 mmol), 1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (11,42 g, 41,1 mmol), carbonato di sodio 2M (20,5 ml, 41,1 mmol) in etilenglicole dimetiletere (100 ml) sono stati degassati con N_2 per 15 minuti, $Pd(PPh_3)_4$ (1,4 g, 1,2 mmol) è stato aggiunto e scaldato a riflusso per 20 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O ed EtOAc. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 12 g (84%) dell'intermedio 21.

In alternativa l'intermedio 21 è stato preparato anche utilizzando la seguente procedura.

a-2) Acido trifluoroacetico (5,55 µl; 0,075 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina (410 mg; 1,5 mmol) e 3,4-diidro-2H-pirano (0,16 ml; 1,8 mmol) in toluene (4 ml) e la miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per 2 giorni, quindi raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a secchezza, a dare 550 mg dell'intermedio 21.

b) Preparazione dell'intermedio 22

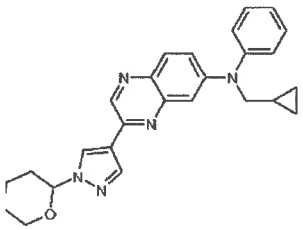


Una miscela dell'intermedio 21 (1,5 g; 4,2 mmol), anilina (0,58 ml; 6,23 mmol), tert-butossido di sodio (1,2 g; 12,5 mmol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (260 mg; 0,42 mmol) in etilenglicole dimetiletere (45 ml) è stata degassata con N_2 per 30 minuti, quindi è stato aggiunto acetato di palladio(II) (93,7 mg; 0,42 mmol). La miscela di reazione è stata fatta rifluire per 4 ore. É stato aggiunto H_2O/ghiaccio ed il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con H_2O, una soluzione acquosa satura di NaCl, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 90 g; fase mobile gradiente da DCM al 99%/MeOH all'1% a DCM al 97%/MeOH al 3%/NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 1,1 g (70%) dell'intermedio 22. Una frazione (0,7 g) è stata ripurificata mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,4%, DCM al 96%, CH_3OH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza, a dare 0,071 g (4,5%) dell'intermedio 22.

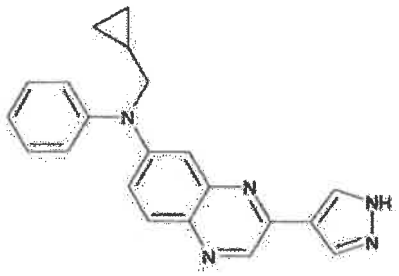
c) Preparazione del composto 123



NaH (116,3 mg; 2,9 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 22 (0,9 g; 2,4 mmol) in DMF (14 ml) a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. (Bromometil)ciclopropano (0,28 ml; 2,9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia e la miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in H_2O ed estratta due volte con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa satura di NaCl, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 30 g, 15-40 µm; fase mobile DCM al 98%/CH_3OH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 0,5 g (48%) di composto. Una frazione (0,4 g) è stata ripurificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g, PharmPrep Merck; fase mobile DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 85 mg (8%) di composto 123.

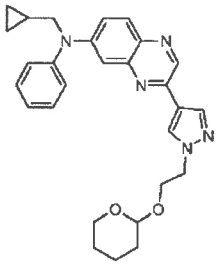
d) Preparazione del composto 54

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



A 5°C, HCl/i-PrOH (80 µl 5/6N; 0,4 mmol) sono stati aggiunti ad una soluzione di composto 123 (85 mg; 0,2 mmol) in CH_3OH (5 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 4 ore. Etere dietilico (8 ml) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata per 30 minuti, quindi il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 58 mg (71%) di composto 54 p.f. = 138°C (Kofler).

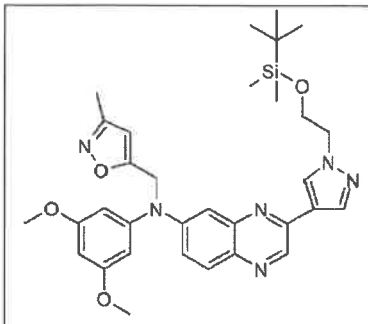
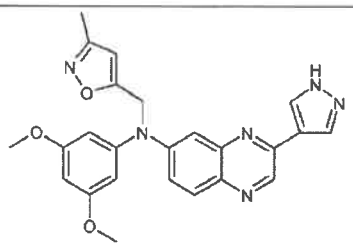
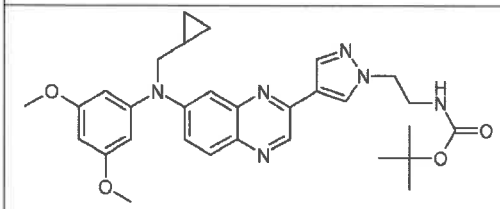
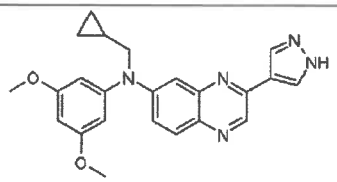
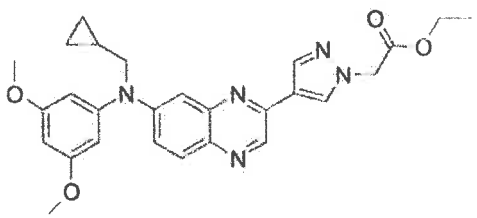
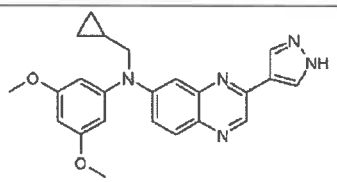
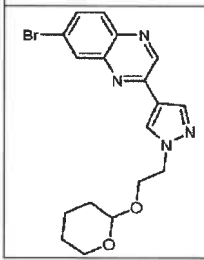
e) Preparazione dell'intermedio 23



La reazione è stata condotta in atmosfera di azoto. NaH (0,058 g; 1,46 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 54 (0,25 g; 0,73 mmol) in DMF (5 ml) a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, quindi 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano (0,23 ml; 1,46 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia e la miscela di reazione è stata ulteriormente agitata per una notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in una soluzione acquosa di carbonato di potassio ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 99%, CH_3OH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza, a dare 250 mg (72%) dell'intermedio 23.

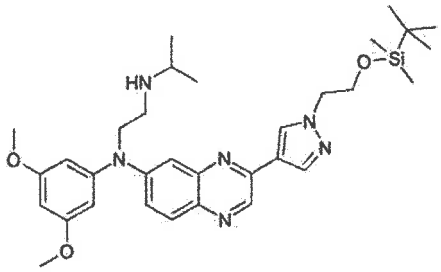
Intermedio/composto preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**

Marco Giovanni Mari
USBM - CRL-090

 intermedio 54	
 intermedio 52	 composto 17
intermedio 65 	 composto 17
	7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina

L'intermedio 691

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



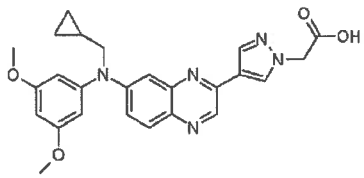
utilizzato per preparare il composto 691 secondo B14A, è stato preparato in un modo analogo:

L'esperimento è stato eseguito 4 volte sulle seguenti quantità.

Una miscela del composto 137 (sale con HCl) (2 g; 4,6 mmol), 2-bromoetossi-t-butildimetilsilano (1,3 ml; 7,4 mmol) e K_2CO_3 (1,3 g; 9,3 mmol) in CH_3CN (80 ml) è stata agitata a 80°C per 24 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Gli strati organici sono stati combinati, separati e lavati con una soluzione salina satura, essiccati ($MgSO_4$), filtrati ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (12,3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 450; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 97%, MeOH al 3% a NH_4OH allo 0,5%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 6 g dell'intermedio 691

Esempio A10

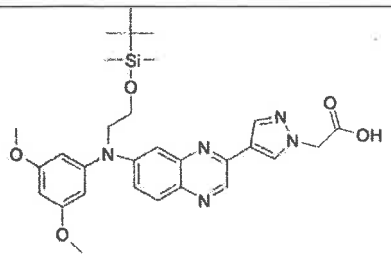
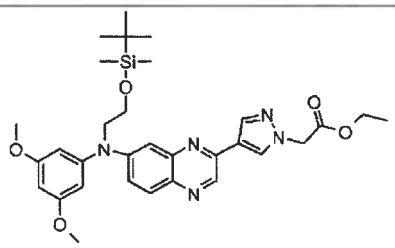
Preparazione dell'intermedio 24



Ad una soluzione dell'intermedio 65 (1,1 g; 2,25 mmol) in THF (15 ml) e H_2O (15 ml) è stato aggiunto idrossido di litio monoidrato (0,34 g; 4,5 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. Il THF è stato fatto evaporare e sono stati aggiunti H_2O e HCl. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato, a dare 976 mg (94%) dell'intermedio 24.

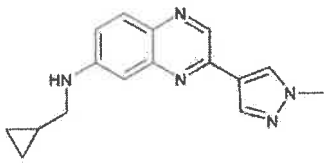
Intermedio preparato secondo il suddetto protocollo	**a partire da**

Marco Giovanni Mari
USBM-SCPI-090

 intermedio 53	

Esempio A11

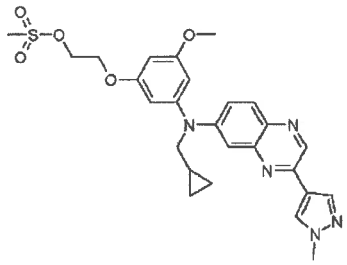
Preparazione dell'intermedio 25



Una soluzione dell'intermedio 2 (1 g; 0,35 mmol), ciclopropanmetilammina (0,51 g, 6,9 mmol) 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis-[1,1-difenilfosfina] (0,215 g, 0,35 mmol) e tert-butossido di sodio (1,0 g, 10,4 mmol) in etilenglicole-etere dimetilico (15 ml) è stata degassata con N_2 per 10 minuti. Quindi è stato aggiunto acetato di palladio(II) (Pd al 47%) (77,6 mg, 0,35 mmol) e la reazione è stata scaldata con irradiazione di microonde a 135°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi versata in una soluzione acquosa di K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Gli strati organici sono stati combinati ed essiccati ($MgSO_4$), filtrati e fatti evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm; fase mobile, gradiente da DCM al 10% a DCM al 95%/MeOH al 5%/NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare, a dare 710 mg (74%) dell'intermedio 25. p.f. = 149°C (Kofler).

Esempio A12

a) Preparazione dell'intermedio 26

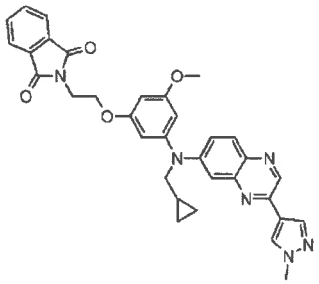


Cloruro di metansolfonile (61 µl, 0,78 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 24 (0,13 g, 0,26 mmol), Et_3N (0,18mL,

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

1,3 mmol) in DCM (10 ml) a 5°C sotto N_2. La soluzione è stata agitata per 1,5 ore a 10°C. La soluzione è stata versata in acqua e ghiaccio, lo strato organico è stato estratto, essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare a secchezza a temperatura ambiente, a dare 137 mg dell'intermedio 26.

b) Preparazione dell'intermedio 27



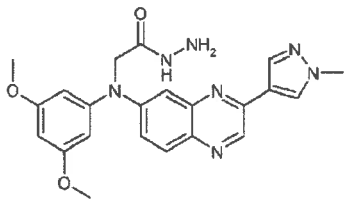
Una soluzione dell'intermedio 26 (0,31 g; 0,0006 mol), ftalimmide (0,17 g, 0,0012 mol) e K_2CO_3 (0,21 g; 0,0015 mol) in 1-metil-2-pirrolidinone (10 ml) è stata scaldata a 150°C per 15 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare a secchezza. Il residuo è stato ripreso con DCM, quindi è stata aggiunta una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%).

Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza.

Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%/DCM al 99%/MeOH all'1%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 212 mg (63%) dell'intermedio 27.

Esempio A13

a) Preparazione dell'intermedio 28

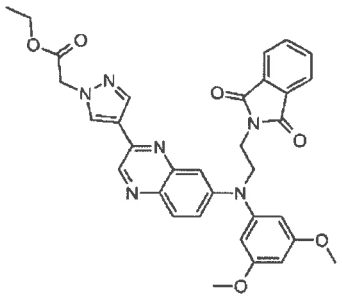


Monoidrato di idrazina (2,57 ml, 0,083 mol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 65 (3,71 g, 8,29 mmol) in EtOH (35 ml). La miscela è stata agitata per una notte a riflusso. Monoidrato di idrazina (2,57 ml, 0,083 mol) è stato aggiunto ancora e la miscela è stata fatta rifluire per 15 ore. Dopo raffreddamento fino a temperatura ambiente, il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con EtOH ed essiccato a dare 2,6 g (72%) dell'intermedio 28.

Esempio A14

a) Preparazione dell'intermedio 29

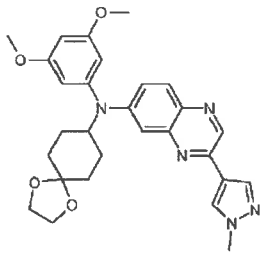
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



NaH (0,077 g; 2 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 107 (0,63 g; 1,2 mmol) in DMF (10 ml). La miscela è stata agitata a 10°C per 60 minuti, quindi è stato aggiunto bromoacetato di etile (0,16 ml, 1,45 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata versata in acqua ed il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con acqua, con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (1 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato, a dare 0,55 g (75%) dell'intermedio 29.

Esempio A15

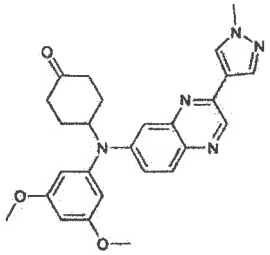
a) Preparazione dell'intermedio 30



Ad una miscela di intermedio 2 (700 mg; 2,4 mmol), intermedio 39 (781 mg; 2,66 mmol), tert-butossido di sodio (698 mg; 7,3 mmol), 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (151 mg; 0,24 mmol) in diossano (12 ml) è stata degassata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, è stato aggiunto acetato di palladio(II) (109 mg; 0,48 mmol) a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La reazione è stata condotta con irradiazione di microonde a 130°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata su acqua e ghiaccio e filtrata su Celite. La Celite è stata lavata con DCM. Lo strato organico è stato fatto decantare, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, iPrOH al 3%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 320 mg (26%) dell'intermedio 30.

b) Preparazione dell'intermedio 31

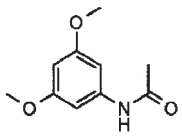
Marco Giovanni Mari
USBM - BPI-090



L'intermedio 30 (300 mg, 0,598 mmol) in HCl (3N) (10,96 ml, 33 mmol) e THF (10 ml) è stato agitato a 65°C per 2 ore, quindi per 6 ore a 70°C, e versato su ghiaccio. La soluzione è stata resa basica con K_2CO_3 in polvere ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare, a dare 270 mg (98%) dell'intermedio 31.

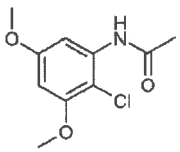
Esempio A16

a) Preparazione dell'intermedio 32



Anidride acetica (3,24 ml) è stata aggiunta a porzioni nel corso di dieci minuti ad una sospensione mantenuta in agitazione di 3,5-dimetossianilina (5 g, 32,64 mmol) in toluene (25 ml). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 17 ore, è stato aggiunto etere di petrolio ed il precipitato raccolto mediante filtrazione per aspirazione ed essiccato sottovuoto. Il prodotto grezzo (6,1 g, 96%) è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

b) Preparazione dell'intermedio 33

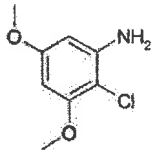


N-(3,5-dimetossifenil)acetammide (Intermedio 32) (15 g, 76,8 mmol) è stata disciolta in AcOH (50 ml). La soluzione è stata raffreddata a 0°C ed è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico acquoso al 32% (41 ml, 461 mmol). É stata aggiunta una soluzione di clorato di sodio (3,5 g, 33 mmol) in acqua (4 ml). La miscela è stata agitata per 30 minuti a 0°C. La miscela di reazione è stata versata su ghiaccio ed acqua e resa basica con K_2CO_3 in polvere. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con acqua.

Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile DCM all'80%, EtOAc al 20%) a dare 8,8 g (50%) dell'intermedio 33.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

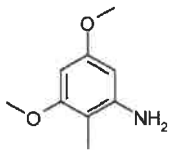
c) Preparazione dell'intermedio 34



Idrossido di potassio (10,7 g, 192 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di N-(2-cloro-3,5-dimetossifenil)acetammide (intermedio 33) (8,8 g, 38,3 mmol) in EtOH (500 ml) ed acqua (50 ml) e la miscela di reazione scaldata a riflusso per 18 ore. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta acqua (circa 30 ml) e l'EtOH rimosso sottovuoto. Il residuo è stato quindi ripartito tra acqua ed etere dietilico. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato a dare 7 g (97%) dell'intermedio 34 (solido bianco).

Esempio A17

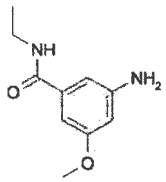
Preparazione dell'intermedio 35



Una miscela di 2,4-dimetossi-6-nitrotoluene (2 g, 10,1 mmol) e nichel (2 g) in MeOH (30 ml) è stata idrogenata sotto una pressione di 3 bar per 6 ore. Il prodotto è stato filtrato su uno strato di Celite, che è stata lavata 3 volte con una soluzione di MeOH/DCM (50/50). I filtrati combinati sono stati fatti evaporare fino a secchezza a dare 1,68 g (99%) dell'intermedio 35.

Esempio A18

a) Preparazione dell'intermedio 36



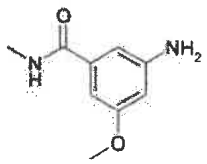
Una miscela di acido 3-ammino-5-metossibenzoico (300 mg, 1,8 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (292 mg, 2,1 mmol), N-etil-N'-β-dimetilamminocarbodiimmide cloridrato (413 mg, 2,1 mmol), ed etilammina (2,7 ml, 5,4 mmol, 2M in MeOH) in dimetilformammide (6 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare sottovuoto ed il residuo ripartito tra DCM ed acqua. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con ulteriore DCM.

Gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na_2SO_4) e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

eluendo con MeOH/DCM al 2%. Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 150 mg (43%) dell'intermedio 36 (olio incolore).

b) Preparazione dell'intermedio 135



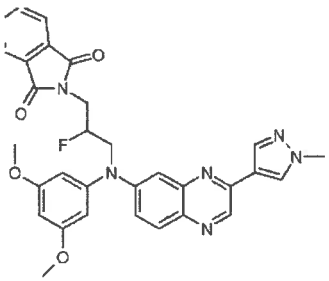
Una miscela di acido 3-ammino-5-fluorobenzoico (10 g; 64,5 mmol), metilammina in THF (96,7 ml; 193,4 mmol), 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide cloridrato (14,8 g; 77,4 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (10,5 g; 77,4 mmol), in N,N-dimetilformammide (150 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in una soluzione di idrossido di sodio 1N ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare.

Lo strato acquoso è stato neutralizzato con HCl concentrato ed estratto con EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 5 g di 3-ammino-5-metossi-N-metilbenzammide (intermedio 135).

Esempio A19

Preparazione dell'intermedio 37



Una soluzione di Deoxo-fluor in toluene (0,478 mmol; 0,176 ml) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di composto 124 (0,159 mmol; 90 mg) in DCM (8 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. Dopo 5 minuti, è stato aggiunto EtOH (a goccia). La miscela è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi per una notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10% e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare.

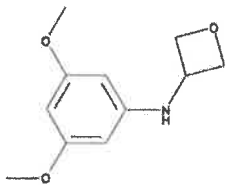
Il residuo ottenuto (0,090 g) è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm, 30 g; fase mobile

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%/MeOH al 3%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,070 g, 77%) è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,055 g (60%) dell'intermedio 37.

Esempio A20

Preparazione dell'intermedio 38

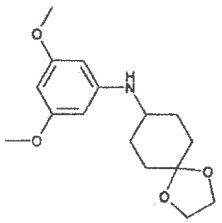


In un pallone a fondo tondo, 3,5-dimetossibenzenammina (500 mg, 3,26 mmol), 3-oxetanone (588 mg, 8,16 mmol) ed acido acetico (374 µl, 6,53 mmol) sono stati diluiti in MeOH (21 ml).

La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Quindi, cianoboroidruro di sodio (410 mg, 6,53 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. Quindi, è stato aggiunto NaOH 3N (15 ml) e la miscela è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata ripartita tra acqua e DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato. Il residuo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm; fase mobile DCM al 100%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 377 mg (55%) dell'intermedio 38 (olio incolore).

Esempio A21

Preparazione dell'intermedio 39



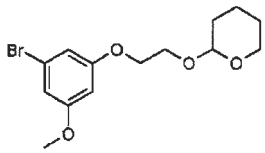
Cianoboroidruro di sodio (4,55 g, 72,5 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di 3,5-dimetossianilina (3,7 g, 24,15 mmol), 1,4-cicloesandione mono-etilenchetale (15 g, 96,6 mmol) ed acido acetico (5,5 ml, 96 mmol) in CH_3CN (50 ml) a temperatura ambiente (esotermicità osservata). La miscela di reazione è stata agitata per una notte. É stata aggiunta una soluzione acquosa di $NaHCO_3$ e la miscela è stata estratta due volte con EtOAc. Gli strati organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina satura, essiccati ($MgSO_4$), filtrati e fatti essiccare. Il residuo (21 g) è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (SiO_2 irregolare, 15-40 µm, 90 g; fase mobile gradiente da DCM al 100% a CH_3OH al

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

7%/DCM al 93%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 4,2 g (59%) dell'intermedio 39.

Esempio A22

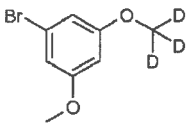
Preparazione dell'intermedio 42



Una soluzione di 3-bromo-5-metossifenolo (3,12 g; 15,4 mmol), 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano (2,66 ml; 16,9 mmol) e K_2CO_3 (1,63 g; 11,8 mmol) è stata scaldata a 80°C in CH_3CN (40 ml) per una notte. La soluzione è stata raffreddata e la miscela è stata versata in acqua fredda, il prodotto è stato estratto con EtOAc, lo strato organico è stato lavato con H_2O ed essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza (5,5 g). Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 200 g; fase mobile cicloesano all'80%, EtOAc al 20%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 3,7 g (73%) dell'intermedio 42.

Esempio A23

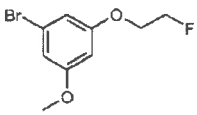
Preparazione dell'intermedio 43



Idruro di sodio (1,03 g, 25,86 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di 3-bromo-5-metossifenolo (3,5 g, 17,24 mmol) in DMF (20 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 0,5 ore, quindi una soluzione di iodometano deuterato (1,29 ml, 20,69 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente ed agitata per 2 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 4 g dell'intermedio 43, utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A24

Preparazione dell'intermedio 44



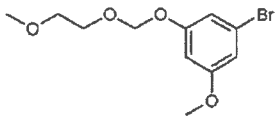
Una soluzione di 3-bromo-5-metossifenolo (2 g, 9,85 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (1,56 g, 0,012 mol) e K_2CO_3 (1,4 g, 10 mmol) è stata scaldata a

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

80°C in CH_3CN (30 ml) per una notte. La soluzione è stata raffreddata e la miscela è stata versata in acqua fredda, il prodotto è stato estratto con Et_2O. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 2,27 g dell'intermedio 44 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A25

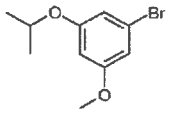
Preparazione dell'intermedio 45



Sotto N_2 a 10°C, è stata aggiunta base di Hünig (9,64 ml; 55,16 mmol) ad una soluzione di 3-bromo-5-metossifenolo (5,6 g, 27,58 mmol) in THF (100 ml). É stato aggiunto 2-metossietossimetilcloruro (CAS 3970-21-6) (6,3 ml, 55,16 mmol) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La soluzione è stata versata in acqua fredda, ed il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 8 g (99,6%) dell'intermedio 45 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A26

Preparazione dell'intermedio 46

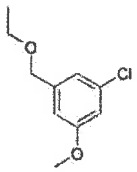


Una soluzione di 3-bromo-5-metossifenolo (0,3 g, 1,5 mmol), 2-iodopropano (0,21 ml, 1,6 mmol) e K_2CO_3 (1,63 g, 12 mmol) è stata scaldata a 80°C in CH_3CN (20 ml) per 24 ore.

La soluzione è stata raffreddata e la miscela è stata versata in acqua fredda, il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con H_2O ed essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 350 mg (97%) dell'intermedio 46 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A26A

Preparazione dell'intermedio 136



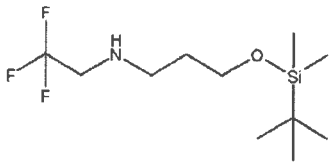
NaH (0,74 g; 18,4 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di (3-cloro-5-metossifenil)metanolo (2,9 g; 16,7 mmol) in N,N-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

dimetilformammide (30 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi è stato aggiunto ioduro di etile (0,96 ml; 12,0 mmol) goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,8 g (25%) dell'intermedio 136.

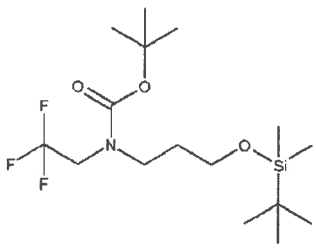
Esempio A27

a) Sintesi dell'intermedio 66



Una miscela di (3-bromopropossi)-tert-butildimetilsilano (20 g; 79 mmol) e 2,2,2-trifluoroetilammina (31 ml; 395 mmol) in DMSO (140 ml) è stata scaldata a 80°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, è stata aggiunta acqua e la miscela è stata estratta con Et_2O. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 19,5 g (91%) dell'intermedio 66.

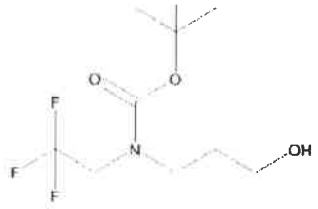
b) Sintesi dell'intermedio 67



Dicarbonato di di-tert-butile (7,96; 36,5 mmol), trietilammina (6 ml; 43,11 mmol) e N,N-dimetil-4-amminopiridina (202 mg; 1,7 mmol) sono stati aggiunti ad una soluzione dell'intermedio 66 (9 g; 33,16 mmol) in DCM (90 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, diluita con DCM e con acqua. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato consecutivamente con acqua, con una soluzione di HCl (0,5N) ed una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 11,3 g (92%) dell'intermedio 67.

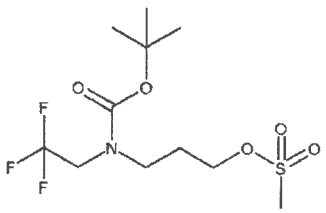
c) Sintesi dell'intermedio 68

Marco Giovanni Mari
USBM-SPI-090



Una miscela dell'intermedio 67 (10,8 g; 29,1 mmol) e fluoruro di tetrabutilammonio (34,9 ml di una soluzione 1M in THF; 34,9 mmol) in THF (80 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. È stata aggiunta acqua e la miscela di reazione è stata estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 80 g; fase mobile, gradiente da DCM al 99%, MeOH all'1% a DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare fino a secchezza a dare 3,65 g (49%) dell'intermedio 68.

d) Sintesi dell'intermedio 69

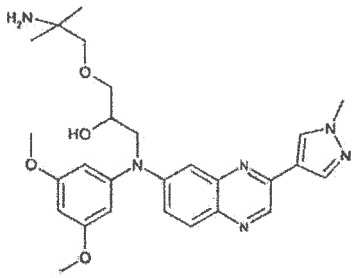


Cloruro di metansolfonile (431 µl; 5,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 68 (1 g; 3,9 mmol) e trietilammina (811 µl; 5,8 mmol) in DCM (15 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente.

La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza e l'intermedio risultante 69 è stato utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A28

a) Preparazione dell'intermedio 70



L'esperimento è stato eseguito 5 volte sulla seguente quantità.

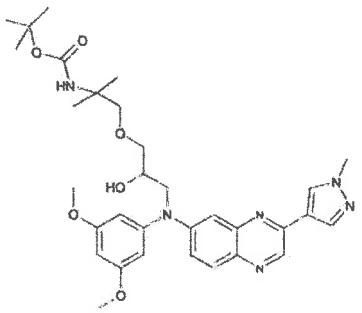
NaH (0,25 g; 5,4 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di 2-ammino-2-metil-1-propanolo (1,54 ml; 16,1 mmol) in N,N-

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

dimetilformammide (12 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2.

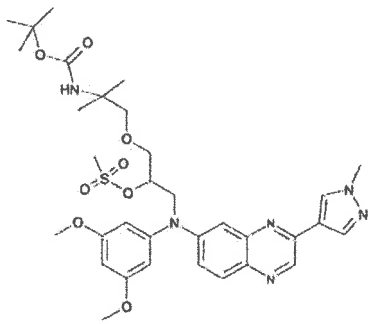
La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 15 minuti. Quindi, è stato aggiunto il composto 76 (1,4 g; 3,35 mmol) goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per una notte. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 10,5 g di un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 3,6 g (42%) dell'intermedio 70.

b) Preparazione dell'intermedio 71



Dicarbonato di di-tert-butile (0,24 g; 1,1 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 70 (0,62 g; 1,1 mmol) e $NaHCO_3$ (0,19 g; 2,3 mmol) in diossano (15 ml) ed acqua (15 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (0,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 5 µm 150 x 30 mm; fase mobile NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 0,59 g (85%) dell'intermedio 71.

c) Preparazione dell'intermedio 72

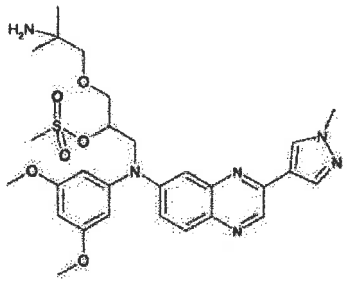


Cloruro di metansolfonile (0,96 ml; 12,4 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 71 (2,7 g, 4,45 mmol) e

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

trietilammina (1,86 ml; 13,35 mmol) in DCM (25 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 18 ore permettendo alla temperatura di salire fino a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (4,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,2%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 3 g (100%) dell'intermedio 72.

d) Preparazione dell'intermedio 73

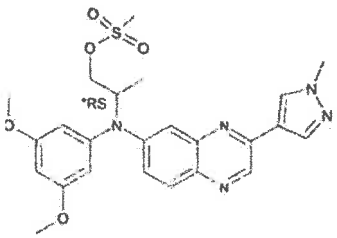


Acido trifluoroacetico (0,97 ml; 13,1 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 72 (0,6 g; 0,87 mmol) in DCM (12,5 ml) a 0°C. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM.

La miscela è stata resa basica con una soluzione di $NaHCO_3$ e lo strato organico è stato separato, essiccato su $MgSO_4$, filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 597 mg dell'intermedio 73 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A29

Preparazione dell'intermedio 74



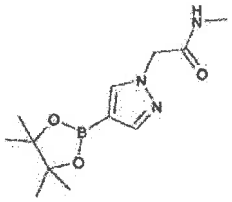
Cloruro di metansolfonile (3,32 ml; 42,9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 606 (6 g; 14,3 mmol) e trietilammina (10 ml; 71,5 mmol) in DCM (240 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C e lasciata aumentare a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 9,6 g dell'intermedio 74 utilizzato senza ulteriore purificazione

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

per il passaggio successivo

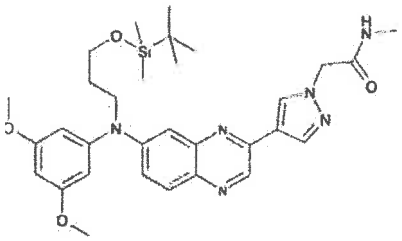
Esempio A30

a) Preparazione dell'intermedio 75



NaH (11,4 g; 82,5 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-diossaborolano (4 g; 20,6 mmol) in acetone (60 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 15 minuti. Quindi, acetammide, 2-bromo-N-metile (6,3 g; 41,3 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 65°C per 24 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con DCM. Il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza, ripreso in DIPE/etere dietilico ed agitato a temperatura ambiente per 15 minuti. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con DCM. Il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 9 g dell'intermedio 75 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

b) Preparazione dell'intermedio 76



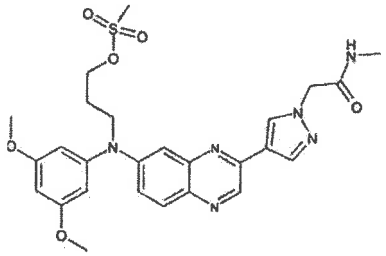
Una miscela di intermedio 14 (5,7 g; 11,7 mmol), intermedio 75 (N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-acetammide) (6,2 g; 23,5 mmol), fosfato di potassio (7,5 g; 35,2 mmol) e diciclohesil(2',6'-dimetossi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,482 g; 1,2 mmol) in diossano (140 ml) e H_2O (60 ml) è stata agitata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, $Pd_2(dba)_3$ (1 g; 1,2 mmol) è stato aggiunto a porzioni a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata scaldata a 80°C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. La miscela è stata filtrata su uno strato di Celite®, lavata con DCM. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (8,3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

e concentrate a dare 3,5 g (51%) dell'intermedio 76.

Esempio A31

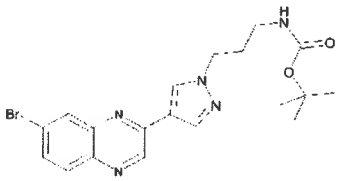
Preparazione dell'intermedio 77



Cloruro di metansolfonile (0,73 ml; 9,4 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 614 (1,5 g; 3,15 mmol) e trietilammina (2,2 ml; 15,7 mmol) in DCM (40 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C e la temperatura lasciata aumentare fino a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 2,5 g dell'intermedio 77 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A32

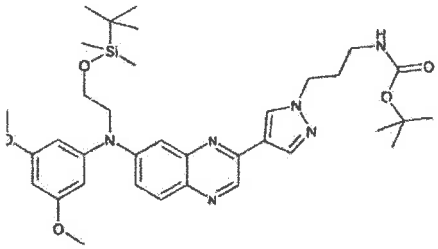
a) Preparazione dell'intermedio 78



NaH (0,44 g; 10,9 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina (1,5 g; 5,45 mmol) in N,N-dimetilformammide (40 ml) a 0°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 15 minuti. Quindi, è stato aggiunto estere N-(3-bromopropil)-1,1-dimetiletilico dell'acido carbammico (2,6 g; 10,9 mmol) goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, etere dietilico, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a dare 1,3 g dell'intermedio 78 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

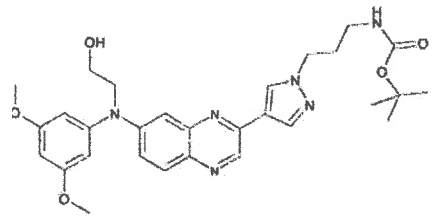
b) Preparazione dell'intermedio 79

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI 090



In un'atmosfera inerte, una soluzione di acetato di palladio (0,11 g; 0,48 mmol), 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico (0,3 g; 0,48 mmol)) è stata aggiunta a temperatura ambiente ad una soluzione di intermedio 41 (3,3 g; 10,6 mmol), intermedio 78 (4,2 g; 9,63 mmol) e carbonato di cesio (3,8 g; 11,6 mmol) in dimetossietano (50 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 85°C per 3 giorni. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio, sono stati aggiunti K_2CO_3 al 10% e EtOAc. La miscela è stata filtrata su uno strato di Celite®. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (8,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 3,3 g (52%) dell'intermedio 79.

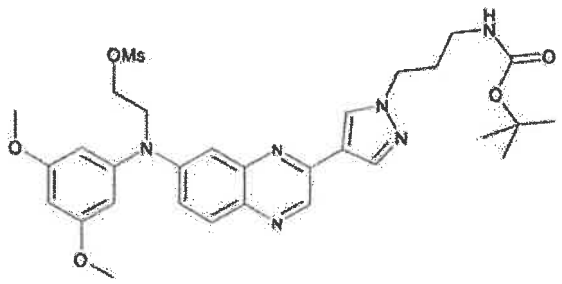
c) Preparazione dell'intermedio 80



Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (5,5 ml; 5,5 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 79 (3,3 g; 5 mmol) in THF (60 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10% e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 2 g (73%) dell'intermedio 80.

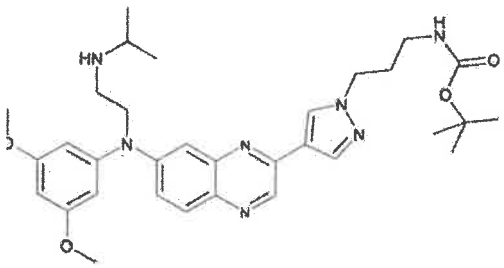
d) Preparazione dell'intermedio 81

Marco Giovanni Mari
USBM CRL090



Cloruro di metansolfonile (0,85 ml; 10,9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 80 (2 g; 3,65 mmol) e trietilammina (2,54 ml; 18,2 mmol) in DCM (50 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C e la temperatura lasciata aumentare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 2,5 g dell'intermedio 81 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

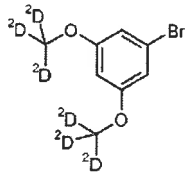
e) Preparazione dell'intermedio 82



Una miscela di intermedio 81 (2,5 g; 4 mmol) ed isopropilammina (5,2 ml; 59,9 mmol) in acetonitrile (25 ml) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione di $NaHCO_3$, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 1,1 g (47%) dell'intermedio 82.

Esempio A33

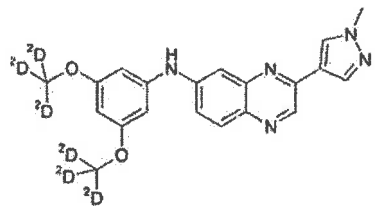
a) Preparazione dell'intermedio 83



Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

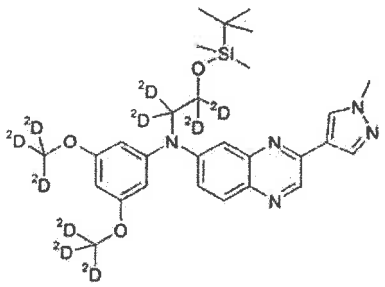
Una miscela di 5-bromobenzen-1,3-diolo (7,3 g; 38,6 mmol), carbonato di cesio (37,75 g; 115,9 mmol) e iodometano-D3 (4,8 ml; 77,25 mmol) in CH_3CN (150 ml) è stata agitata a 80°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 5,3 g dell'intermedio 83 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

b) Preparazione dell'intermedio 84



In un'atmosfera inerte, una soluzione di acetato di palladio (0,21 g; 0,9 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico (0,57 g; 0,9 mmol) è stata aggiunta a temperatura ambiente ad una soluzione di intermedio 5 (2 g; 10,6 mmol), intermedio 83 (2,45 g; 11 mmol) e tert-butossido di sodio (2,64 g; 27,4 mmol) in diossano (150 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 100°C per 4 giorni. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata filtrata su uno strato di Celite®. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (6 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (4 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 3,6 g (90%) dell'intermedio 84. p.f.: 198°C (DSC)

c) Preparazione dell'intermedio 85



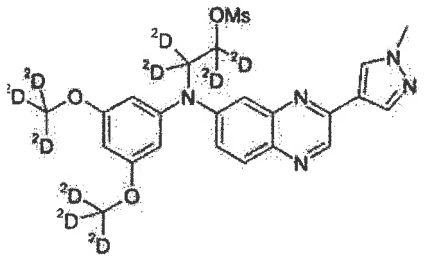
NaH (0,107 g; 2,69 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 84 (0,49 g; 1,35 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi, una soluzione di (2-bromoetossi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano deuterato (versione deuterata di CAS 86864-60-0; preparato mediante un metodo di deuterazione noto nell'arte) (0,65 g; 2,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente ed agitata per 4 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 0,88 g dell'intermedio 85 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A34

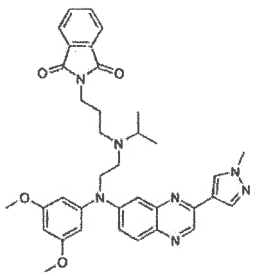
Preparazione dell'intermedio 86



Cloruro di metansolfonile (0,17 ml, 2,1 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 617 (0,294 g, 0,7 mmol) e trietilammina (0,49 ml, 3,5 mmol) in DCM (5 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C e la temperatura lasciata aumentare a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,45 g dell'intermedio 86 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A35

Preparazione dell'intermedio 87



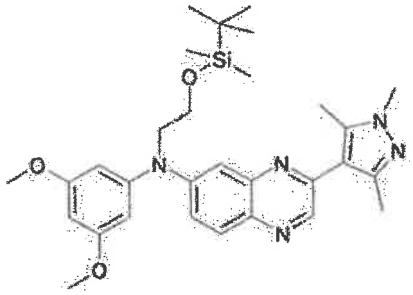
Una miscela di composto 4 (1,3 g; 2,9 mmol), N-(3-bromopropil)ftalimmide (1,56 g; 5,8 mmol) e K_2CO_3 (0,805 g; 5,8 mmol) in CH_3CN (100 ml) è stata agitata a 80°C per 48 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,566 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 50 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

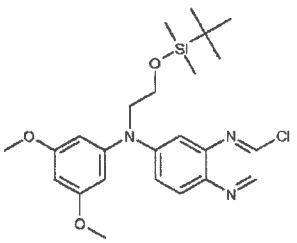
DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 1,26 g (34%) dell'intermedio 87.

Esempio A36A

Preparazione dell'intermedio 88

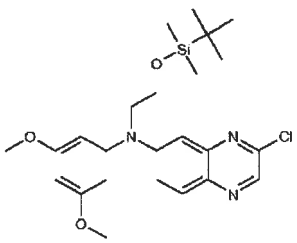


Una miscela dell'intermedio 88b



(si veda A4c-2) (0,53 g; 1,1 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(tributilstannil)-1H-pirazolo (Synthesis, (13), 1949-1958; 2001) (1,33 g; 3,33 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,064 g; 0,055 mmol) in toluene (3 ml) è stata agitata a 160°C per 40 minuti utilizzando microonde in modalità singola (Biotage). La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 40 µm; fase mobile gradiente da DCM al 90%, eptano al 10% a DCM al 100%, quindi DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,41 g (68%) dell'intermedio 88.

Intermedio 88b



Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio (3,016 mmol; 3,016 ml) goccia a goccia in una soluzione dell'intermedio 88b (2,742 mmol; 1,30 g) in THF (25 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

è stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (SiO_2 = 30 g - 15/40 µm). Eluente: da CH_2Cl_2 100 a CH_2Cl_2 98/MeOH 2, a dare l'intermedio 88a.

Derivati pirazolici alternativi che possono essere utilizzati nel suddetto protocollo possono essere preparati come segue:

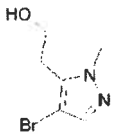
A)

a) Preparazione dell'intermedio 125

N-butillitio 1,6M in esano (33,5 ml; 53,6 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di 1-metilpirazolo (4 g; 48,8 mmol) in THF (66 ml) a -78°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 0°C, quindi (2-bromoetossi)-tert-butildimetilsilano (12,5 ml; 58,5 mmol) è stato aggiunto alla soluzione a -78°C ed è stato agitato per 1 ora. La temperatura della miscela di reazione è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore.

La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (16 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 1000 g; fase mobile eptano al 65%, EtOAc al 35%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 3 g (25%) dell'intermedio 125.

b) Preparazione dell'intermedio 126

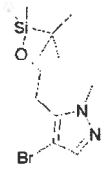


Piridinio bromuro perbromuro al 95% (3,5 g; 10,8 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 125 (2,6 g; 10,8 mmol) in MeOH (130 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 1 ora ed a temperatura ambiente per 18 ore. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato versato in acqua e K_2CO_3 al 10%. è stato aggiunto DCM e lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza.

Il residuo (2,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 2 g (92%) dell'intermedio 126.

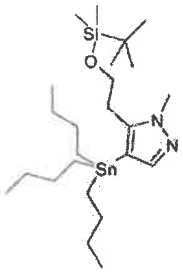
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

c) Preparazione dell'intermedio 127



Cloruro di tert-butildimetilsilile (1,9 g; 12,7 mmol), imidazolo (1,6 g; 23,4 mmol) sono stati aggiunti consecutivamente ad una soluzione dell'intermedio 126 (2 g; 9,75 mmol) in N,N-dimetilformammide (7 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua ed estratta con Et_2O. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con acqua, quindi con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 10-40 µm, 90 g; fase mobile da DCM al 100% al DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 2,8 g (90%) dell'intermedio 127.

d) Preparazione dell'intermedio 128



N-butillitio 1,6M in esano (0,22 ml; 0,35 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 127 (0,102 g; 0,32 mmol) in Et_2O (1,5 ml) a -78°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, quindi è stato aggiunto cloruro di tributilstagno (0,095 ml; 0,35 mmol) alla soluzione ed è stato agitato a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto Et_2O. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (0,160 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile eptano all'80%, EtOAc al 20%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,055 g (32%) dell'intermedio 128.

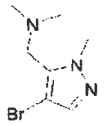
B)

a) Preparazione dell'intermedio 129

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

N-butillitio 1,6M in esano (25 ml; 40,2 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di 1-metilpirazolo (3 ml; 35,5 mmol) in THF (50 ml) a -78°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 0°C, quindi è stato aggiunto sale di Eschenmoser (8,1 g; 43,85 mmol) alla soluzione a -78°C ed è stato agitato per 1 ora. La temperatura della miscela di reazione è stata lasciata aumentare fino a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 3,1 g dell'intermedio 129.

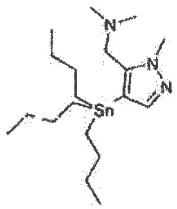
b) Preparazione dell'intermedio 130



Piridinio bromuro perbromuro al 95% (6,9 g; 21,6 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 130 (3 g; 21,6 mmol) in MeOH (200 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 1 ora ed a temperatura ambiente per 18 ore. Il solvente è stato fatto evaporare ed il residuo è stato versato in acqua e K_2CO_3 al 10%. É stato aggiunto DCM e lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza.

Il residuo (3,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 1,35 g (29%) dell'intermedio 130.

c) Preparazione dell'intermedio 131



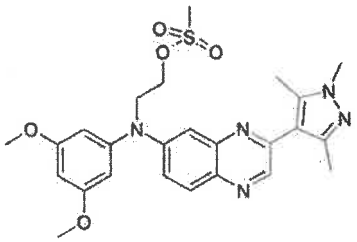
N-butillitio 1,6M in esano (0,8 ml; 1,26 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 130 (0,25 g; 1,15 mmol) in Et_2O/THF (1/2) (3 ml) a -78°C sotto un flusso di N_2.

La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. Quindi è stato aggiunto cloruro di tributilstagno (1,58 ml; 5,8 mmol) alla soluzione ed è stato agitato a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto Et_2O. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,52 g dell'intermedio 131 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Marco Giovanni Mari
USBM - EPI-090

Esempio A36B

Preparazione dell'intermedio 89

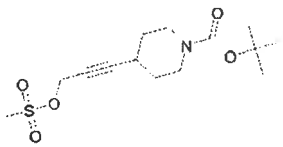


Cloruro di metansolfonile (0,066 ml; 0,85 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 622 (0,185 g; 0,43 mmol), trietilammina (0,14 ml; 0,98 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (0,005 g; 0,043 mmol) in THF (5 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La temperatura della miscela di reazione è stata lasciata aumentare fino a temperatura ambiente per 2 ore.

La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,26 g (olio giallo) dell'intermedio 89 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A37

Preparazione dell'intermedio 91

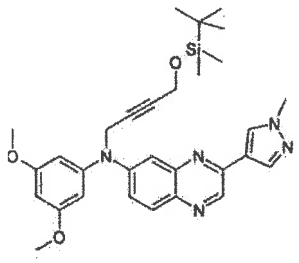


Cloruro di metansolfonile (1 ml; 12,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di estere 1,1-dimetiletilico dell'acido 4-(3-idrossi-1-propin-1-il)-1-piperidincarbossilico (2 g; 8,5 mmol), trietilammina (1,8 ml; 12,8 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (10,4 g; 85 mmol) in DCM (20 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La temperatura della miscela di reazione è stata lasciata aumentare fino a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 1,41 g dell'intermedio 91 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A38

Preparazione dell'intermedio 92

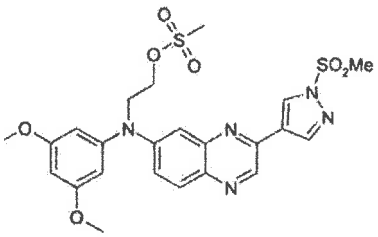
Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090



NaH (0,24 g; 6,0 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 3 (1 g; 3,0 mmol) in N,N-dimetilformammide (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 1 ora. Quindi 2-butin-1-olo 4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]ossi]-1-metansolfonato (4,2 g; 15,0 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (4,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 300 g; fase mobile eptano al 60%, MeOH al 4%, EtOAc al 36%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,185 g (11%) dell'intermedio 92.

Esempio A39

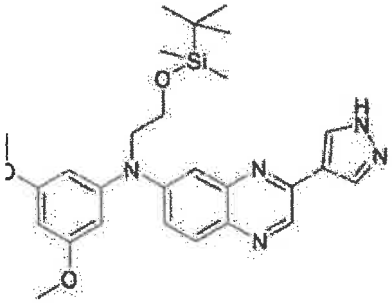
Preparazione dell'intermedio 93



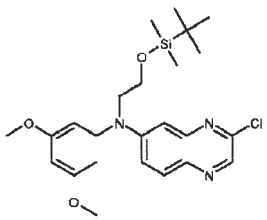
Cloruro di metansolfonile (9,9 ml; 127,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 2 (10 g; 25,55 mmol), trietilammina (24,9 ml; 178,8 mmol) in DCM (400 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 17,6 g dell'intermedio 93 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio A40

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



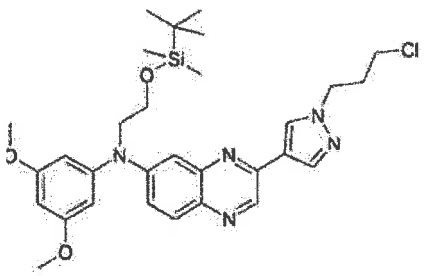
Preparazione dell'intermedio 94



(Si veda A4c-2) (9,5 g; 20 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-diossaborolano (4,3 g; 22 mmol), fosfato di potassio (8,5 g; 40 mmol) in diossano (1 l) ed acqua (120 ml) sono stati degassati con N_2 per 15 minuti, quindi sono stati aggiunti S-Phos (0,83 g; 2 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (7,6 g; 6,6 mmol). La miscela di reazione è stata scaldata a 80°C per 15 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc ed è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite®. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (18,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 20-45 µm, 1000 g; fase mobile DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 5,1 g (51%) dell'intermedio 94.

Esempio A41

a) Preparazione dell'intermedio 95

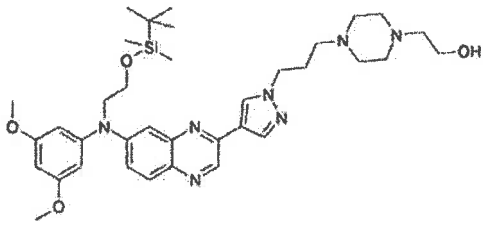


NaH (0,2 g; 4,75 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 94 (2 g; 4 mmol) in N,N-dimetilformammide (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 1 ora. Quindi è stato aggiunto 1-bromo-3-cloropropano (0,5 ml; 4,75 mmol) goccia a goccia sotto un flusso di N_2. La miscela

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

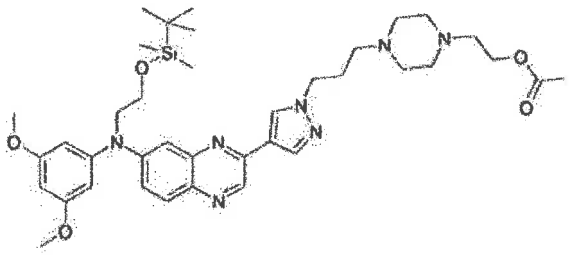
di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 2,5 g dell'intermedio 95 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

b) Preparazione dell'intermedio 96



Una miscela dell'intermedio 95 (1,1 g; 1,48 mmol), 1-(2-idrossiletil)piperazina (0,407 g; 2,95 mmol), K_2CO_3 (1,92 g; 14,74 mmol) in CH_3CN (10 ml) è stata agitata a 90°C per 12 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,9 g dell'intermedio 96 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

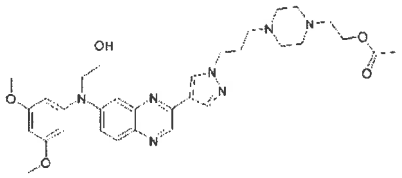
c) Preparazione dell'intermedio 97



Una miscela dell'intermedio 96 (0,56 g; 0,83 mmol), cloruro di acetile (0,12 ml; 1,66 mmol), trietilammina (0,27 ml; 1,9 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (0,01 g; 0,083 mmol) è stata agitata in DCM (10 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,85 g dell'intermedio 97 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

d) Preparazione dell'intermedio 98

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

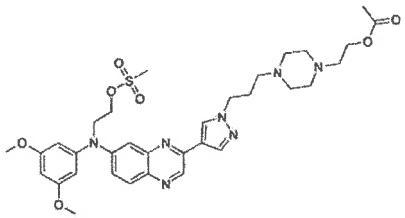


Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (2,5 ml, 2,5 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 97, (0,75 g, 0,84 mmol) in THF (5 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 al 10% ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Sono stati aggiunti DCM e poco MeOH, quindi la frazione insolubile è stata separata per filtrazione ed il filtrato è stato fatto evaporare. Il residuo ed il precipitato sono stati combinati e disciolti in DCM. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (0,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 90 g; fase mobile da NH_4OH allo 0,3%, DCM al 97%, MeOH al 3% a NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%).

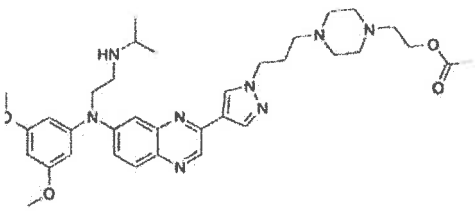
Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,238 g (47%) dell'intermedio 98.

e) Preparazione dell'intermedio 99



Cloruro di metansolfonile (0,1 ml; 1,3 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 98 (0,19 g; 0,26 mmol) e trietilammina (0,11 ml; 0,78 mmol) in DCM (5 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,51 g dell'intermedio 99-AAA utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

f) Preparazione dell'intermedio 100

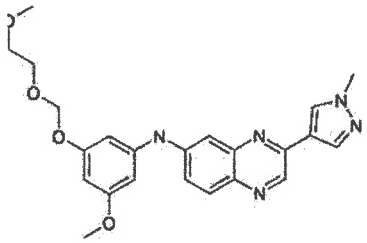


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Una miscela dell'intermedio 99 (0,51 g; 0,26 mmol) ed isopropilammina (5,9 ml; 68,9 mmol) in acetonitrile (1 ml) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 12 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,59 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,7%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,09 g (54%) dell'intermedio 100.

Esempio A42

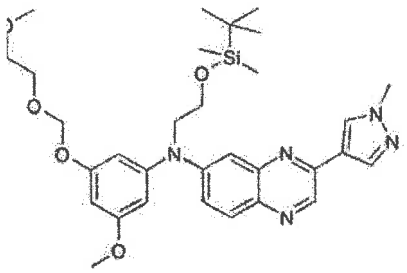
a) Preparazione dell'intermedio 101



Una miscela di intermedio 5 (3 g; 13,3 mmol), intermedio 45 (3,9 g; 13,3 mmol), tert-butossido di sodio (3,9 g; 40 mmol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (0,83 g; 1,33 mmol) in etilenglicole dimetiletere (100 ml) è stata degassata con N_2 per 10 minuti. É stato aggiunto acetato di palladio(II) (0,3 g; 1,33 mmol) e la miscela è stata agitata a 90°C per 2 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O e DCM. La miscela è stata separata per filtrazione su uno strato di Celite®.

Il filtrato è stato estratto con DCM. Gli strati organici combinati sono stati essiccati ($MgSO_4$), filtrati e fatti evaporare a secchezza a dare 5 g di composto grezzo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 20-45 µm, 40 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 3,6 g (62%) dell'intermedio 101.

b) Preparazione dell'intermedio 102

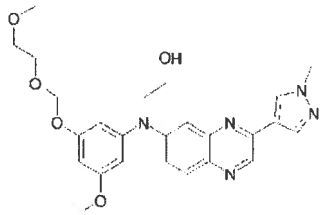


NaH (0,37 g; 9,2 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 101 (2 g; 4,6 mmol) in N,N-dimetilformammide (20 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 30 minuti. Quindi (2-bromoetossi)-tert-butildimetilsilano (1,3 ml; 6,0 mmol) è

Marco Giovanni Mari
USBM-RPI-090

stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 15 ore a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 3 g dell'intermedio 102.

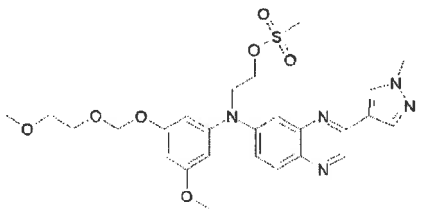
c) Preparazione dell'intermedio 103



Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (5 ml; 5 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 102 (3 g; 5 mmol) in THF (50 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 al 10% ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$) ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 40 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 2,2 g (61%) dell'intermedio 103.

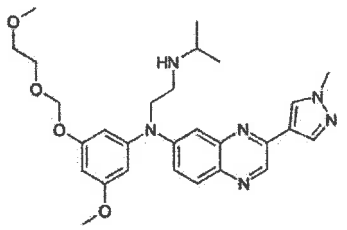
d) Preparazione dell'intermedio 104



Cloruro di metansolfonile (0,7 ml; 9,2 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di intermedio 103 (2,2 g; 4,6 mmol), trietilammina (1,6 ml; 11,5 mmol) in DCM (30 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 2,8 g dell'intermedio 104 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

e) Preparazione dell'intermedio 105

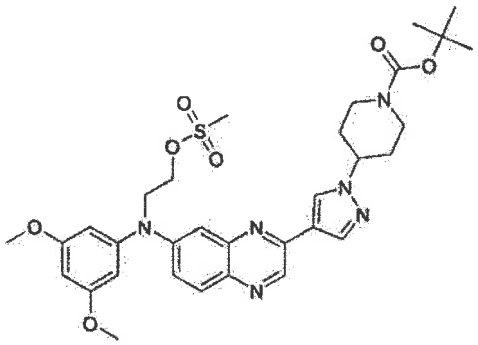
Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090



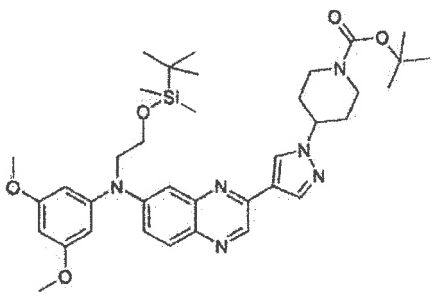
Una miscela dell'intermedio 104 (2 g; 3,6 mmol) e 2-propanammina (1,6 ml; 17,9 mmol) in acetonitrile (15 ml) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (2,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 40 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,8 g (43%) dell'intermedio 105.

Esempio A43

Preparazione dell'intermedio 107



Cloruro di metansolfonile (0,19 ml; 2,4 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 625 (0,69 g; 1,2 mmol) (preparato secondo la procedura descritta in B39 a partire da



che viene preparato secondo la procedura descritta in A2c) a partire dall'intermedio 41 e dall'intermedio 106), trietilammina (0,4 ml; 3 mmol) in DCM (10 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata

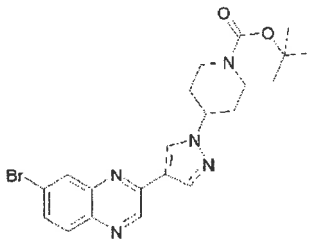
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 0,8 g dell'intermedio 107 come olio arancione utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

L'intermedio 107 è stato convertito nel composto 650 secondo la procedura descritta in B3 (primo protocollo alternativo).

Esempio A43A

Preparazione dell'intermedio 106

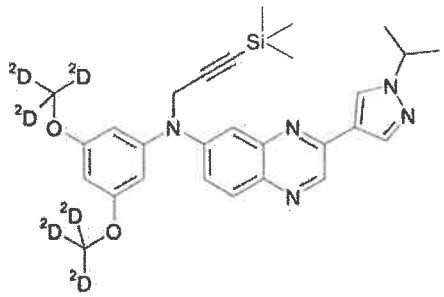


NaH (0,3 g; 7,2 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)chinossalina (1,6 g; 6 mmol) in N,N-dimetilformammide (100 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2.

La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi 4-metilsolfonilossi-1-piperidincarbossilato CAS [141699-59-4] (3,5 g; 12,6 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 18 ore a 100°C. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (8,4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm; 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 3,7 g (67%) dell'intermedio 106 (olio giallo).

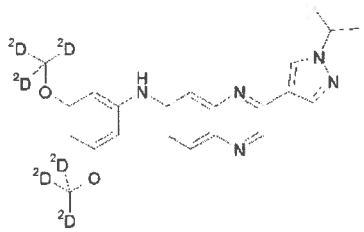
Esempio A44

Preparazione dell'intermedio 109



NaH (0,29 g; 7,4 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 108

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

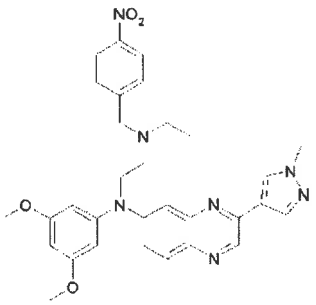


(1,5 g; 3,7 mmol) (preparato secondo la procedura descritta in A33b) in N,N-dimetilformammide (25 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 30 minuti. Quindi 3-bromo-(1-trimetilsilil)-1-propino (1,6 ml; 10,2 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 80 g fase mobile DCM al 98%, MeOH al 2%) a dare 1,4 g dell'intermedio 109.

Esempio A45

Preparazione dell'intermedio 110



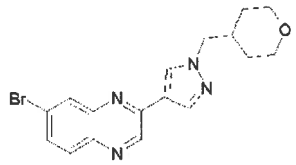
Una miscela del composto 4 (0,5 g; 1,2 mmol), 4-nitrobenzilbromuro (0,29 g; 1,35 mmol) e K_2CO_3 (0,24 g; 51,8 mmol) in CH_3CN (20 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Stability SiOH, 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da eptano al 71%, MeOH all'1%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc all'80%).

Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 0,34 g (52%) dell'intermedio 110.

Esempio A46

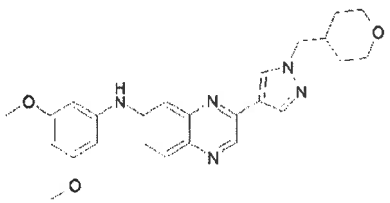
a) Preparazione dell'intermedio 113

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



NaH (0,52 g; 13 mmol) è stato aggiunto a porzioni a 7-bromo-2-(1H-pirazolil-4-il)chinossalina (3 g; 11 mmol) in N,N-dimetilformammide (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi 4-bromometiltetraidropirano (2,4 ml; 13 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stata portata a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da DIPE e CH_3CN. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 2,6 g (64%) dell'intermedio 113.

b) Preparazione dell'intermedio 112

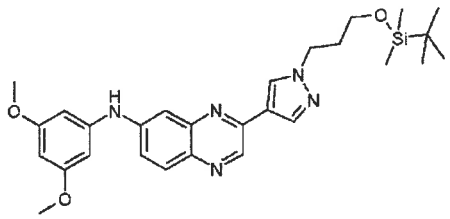


In un'atmosfera inerte, una soluzione di acetato di palladio (0,08 g; 0,35 mmol), 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftile racemico (0,22 g; 0,35 mmol) è stata aggiunta a temperatura ambiente ad una soluzione dell'intermedio 113 (2,6 g; 7,0 mmol), 3,5-dimetossianilina (1 g; 7,0 mmol) e tert-butossido di sodio (2 g; 21 mmol) in diossano (40 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 90°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. La miscela è stata filtrata su uno strato di Celite®. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (3,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, fase mobile DCM al 98%, MeOH al 2%).

Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 1,6 g (63%) dell'intermedio 112.

Esempio A47

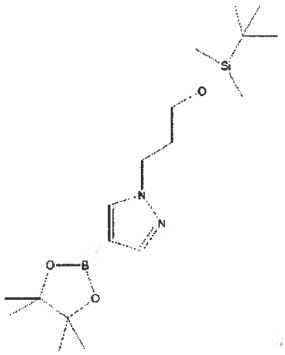
a) Preparazione dell'intermedio 114



Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Intermedio 13 (9 g; 28,5 mmol), intermedio 132 (20,9 g; 57 mmol), fosfato di potassio (12,1 g; 57 mmol) in diossano (200 ml) ed acqua (80 ml) sono stati degassati con N_2 per 15 minuti, quindi S-Phos (1,2 g; 2,9 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (1,3 g, 1,4 mmol) sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata scaldata a 80°C per 6 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc ed è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite®. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (28 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 20-45 µm, 1000 g; fase mobile DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 13,6 g (92%) dell'intermedio 114.

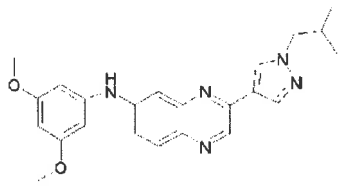
L'intermedio 132



è stato preparato come segue: NaH (77,3 mmol; 3 g) è stato aggiunto ad una soluzione di 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-diossaborolano (10 g; 51,5 mmol) in N,N-dimetilformammide (150 ml) a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora.

Quindi, una soluzione di (3-bromopropossi)-tert-butildimetilsilano (18,5 ml; 77,3 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 23,8 g (70%) dell'intermedio 132 utilizzato senza ulteriore purificazione.

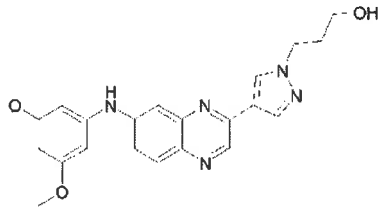
L'intermedio



è stato preparato secondo il suddetto protocollo per l'intermedio 114.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

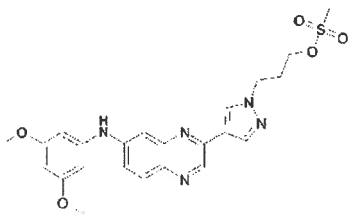
b) Preparazione dell'intermedio 115



Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (24 ml; 24 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 114 (12,5 g; 24 mmol) in THF (250 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 al 10% ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 8,8 g (90%) dell'intermedio 115. p.f.: 118°C (Kofler).

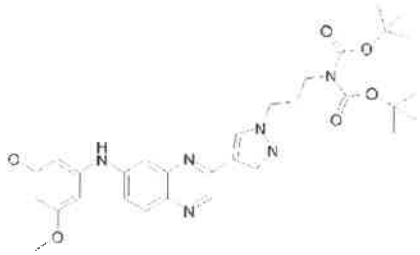
c) Preparazione dell'intermedio 116



Cloruro di metansolfonile (1,9 ml; 24,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 115 (2 g; 5,0 mmol), trietilammina (4,9 ml; 34,5 mmol) in DCM (80 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore.

La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 3,4 g dell'intermedio 116 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

d) Preparazione dell'intermedio 117



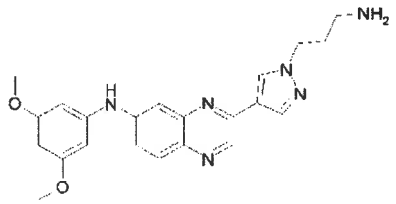
NaH (0,42 g; 10,4 mmol) è stato aggiunto a porzioni a di-tert-butilimminocarbossilato (2,3 g; 10,4 mmol) in N,N-dimetilformammide (40 ml). La

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 30 minuti. Quindi è stato aggiunto l'intermedio 116 (2,5 g; 5,2 mmol) goccia a goccia sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore, quindi agitata a 50°C per 4 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (15-40 µm; 80 g; fase mobile DCM al 98%, MeOH al 20%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 1,7 g (54%) dell'intermedio 117.

e) Preparazione dell'intermedio 118

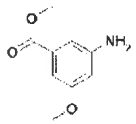


Acido trifluoroacetico (3 ml; 39,7 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 117 (1,5 g; 2,5 mmol) in DCM (20 ml). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore.

La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 al 10%, è stato aggiunto EtOAc. Sono stati separati gli strati, quindi lo strato acquoso è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato disciolto in MeOH. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato disciolto in DCM. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 0,45 g (45%) dell'intermedio 118. p.f.: 96°C (Kofler).

Esempio A48

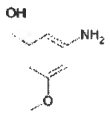
a) Preparazione dell'intermedio 119



Cloruro di tionile (26 ml; 359 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di acido 3-ammino-5-metossibenzoico (10 g; 59,82 mmol) in MeOH (150 ml) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con DIPE ed essiccato sottovuoto a 50°C a dare 8,6 g (79%) dell'intermedio 119 (un solido bianco).

b) Preparazione dell'intermedio 120

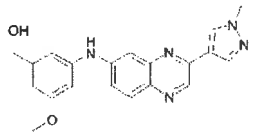
Marco Giovanni Mari
USBM EPI 090



Una soluzione di litio 2,4M in THF (35,8 ml; 85,9 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 119 (8,62 g; 39,6 mmol) in THF anidro (150 ml) a 0°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata trattata con NH_4Cl ed agitata per 10 minuti a 0°C. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con EtOAc. Il filtrato è stato separato e lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza.

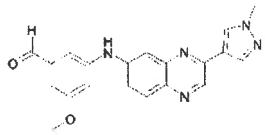
Il residuo (6 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (200 g; fase mobile gradiente da DCM al 100% a MeOH al 7% in DCM). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 3,26 g dell'intermedio 120.

c) Preparazione dell'intermedio 121



In un'atmosfera inerte, una soluzione di tris(dibenzilacetone)palladio(0) (1,12 g; 1,2 mmol), 2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenile (1,28 g; 2,7 mmol) è stata aggiunta a temperatura ambiente ad una soluzione di intermedio 2 (3,52 g; 12,2 mmol), intermedio 120 (3,3 g; 17,45 mmol) e carbonato di cesio (11,9 g; 36,49 mmol) in t-BuOH (80 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 105°C per 1 ora utilizzando microonde in modalità singola. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua e ghiaccio (400 ml) ed è stata agitata per 15 minuti. Il precipitato è stato separato per filtrazione e lavato con acqua. Il precipitato è stato disciolto in DCM/MeOH (95/5) ed il prodotto insolubile è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 4,7 g dell'intermedio 121 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

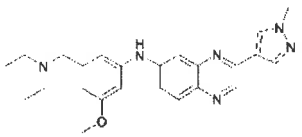
d) Preparazione dell'intermedio 122



MnO_2 (5,65 g; 65 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 121 (4,7 g; 13 mmol) in THF (270 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata filtrata su uno strato di Celite®. Il filtrato è stato fatto evaporare a dare 1,5 g (32%) dell'intermedio 122 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

e) Preparazione dell'intermedio 123

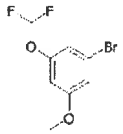
Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090



Intermedio 122 (0,3 g; 0,64 mmol) e dietilammina (0,14 g; 1,9 mmol) sono stati aggiunti a Pd/C al 10% (0,05 g) e 0,2 ml di una soluzione al 4% di tiofene in DIPE in MeOH/THF (100 ml) sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 50°C in un'atmosfera di H_2 a 75 atm fino a che non è stato assorbito 1 eq di idrogeno. La miscela di reazione è stata filtrata su uno strato di Celite®. Il filtrato è stato fatto evaporare a dare 0,354 g dell'intermedio 123.

Esempio A49

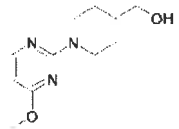
Preparazione dell'intermedio 124



Una miscela di 3-bromo-5-metossifenolo (2 g; 9,8 mmol), carbonato di cesio (6,4 g; 19,7 mmol) in N,N-dimetilformammide (20 ml) ed acqua (4 ml) è stata degassata sotto un flusso di N_2 per 1 ora, quindi è stato aggiunto acido 2-cloro-2,2-difluoroacetico sale sodico (5,3 g; 34,5 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 120°C per 2 giorni. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile gradiente da eptano al 95%, EtOAc al 5% a eptano al 90%, EtOAc al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,56 g (23%) dell'intermedio 124.

Esempio A50

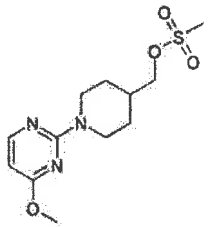
a) Preparazione dell'intermedio 133



Una miscela di 2-cloro-4-metossipirimidina (1,24 g; 8,5 mmol), 4-piperidinmetanolo (1,2 g; 10,25 mmol) e K_2CO_3 (2,4 g; 17,0 mmol) in CH_3CN (15 ml) è stata agitata a 80°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (1,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 40 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 1,6 g (83%) dell'intermedio 133.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

b) Preparazione dell'intermedio 134

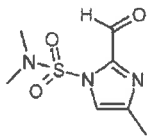


Cloruro di metansolfonile (0,94 ml; 12,1 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di intermedio 133 (0,54 g; 2,42 mmol), trietilammina (2,4 ml; 16,9 mmol) in DCM (15 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (1,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 40 g; fase mobile DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,5 g (69%) dell'intermedio 134.

Questo intermedio è stato utilizzato nella preparazione del composto 839.

Esempio A51

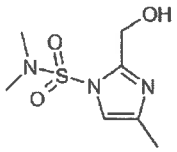
a) Preparazione dell'intermedio 137



4-Metil-1-dimetilsulfamoilimidazolo (2,9 g, 15,6 mmol) è stato diluito in THF (105 ml).

La soluzione risultante è stata raffreddata a -78°C ed è stato aggiunto n-butillitio 2M in cicloesano (11,7 ml, 18,7 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti a -78°C, è stata aggiunta N,N-dimetilformammide (7,6 ml, 98,0 mmol) e la miscela è stata agitata per 1 ora a -78°C, quindi lasciata scaldare a temperatura ambiente in 1 ora. La miscela di reazione è stata neutralizzata con una soluzione acquosa di NH_4Cl e quindi versata in acqua ed EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato a dare 3,7 g dell'intermedio 137.

b) Preparazione dell'intermedio 138

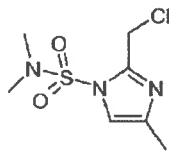


Una miscela dell'intermedio 137 (3,7 g; 17 mmol) è stata disciolta in MeOH (32 ml). Quindi la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C ed è stato aggiunto boroidruro di sodio (0,6 g; 17 mmol). La miscela è stata agitata per 1 ora a 0°C. La miscela di reazione è stata quindi concentrata, versata in

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

acqua ed EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato a dare 2,9 g (78%) dell'intermedio 138. È stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo senza alcuna ulteriore purificazione.

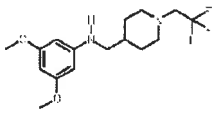
c) Preparazione dell'intermedio 139



L'intermedio 138 (3,2 g; 14,3 mmol) è stato disciolto in THF (26 ml) e N,N-dimetilformammide (13 ml). Quindi la soluzione è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti in successione trietilammina (4,1 ml; 28,6 mmol) cui sono seguiti cloruro di metansolfonile (1,3 ml; 17,2 mmol) e cloruro di litio (1,8 g; 43 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente nel corso di 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in EtOAc ed acqua. Lo strato organico è stato lavato una volta con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato. Il residuo (3,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,1%, DCM al 99%, MeOH all'1%). Sono state raccolte le frazioni pure, il solvente è stato fatto evaporare a dare 2,2 g (70%) dell'intermedio 139 utilizzato per preparare il composto 695.

Esempio A52

Preparazione di

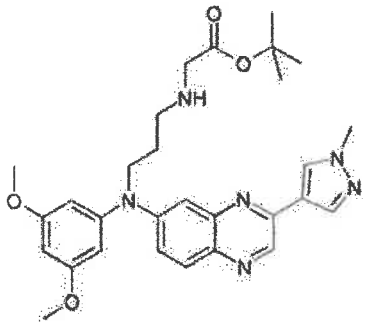


Una miscela di acido 3,5-dimetossiboronico (18,5 g; 101,5 mmol), 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidinmetanammina (16,6 g; 61,7 mmol), acetato di rame(II) (18,5 g; 101,5 mmol) e trietilammina (59,8 ml;425 mmol) in DCM (350 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata filtrata ed il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (fase mobile gradiente da etere di petrolio all'89%/acetato di etile all'1% ad etere di petrolio al 45%/acetato di etile al 55%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 3,8 g (19%) di composto.

Esempio A53

Preparazione dell'intermedio 142

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

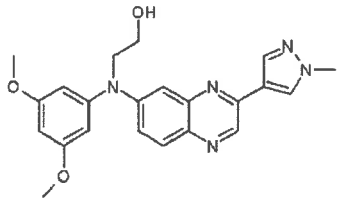


Una miscela dell'intermedio 15 (1,8 g; 3,6 mmol) ed estere tert-butilico di glicina (2,5 g; 18 mmol) in N,N-dimetilformammide (25 ml) è stata agitata a 80°C per 6 ore in una provetta sigillata. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2,52 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,96 g (50%) dell'intermedio 142 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

B. Preparazione dei composti

Esempio B1

Preparazione del composto 1



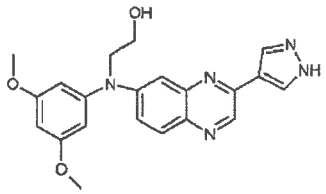
Fluoruro di tetrabutilammonio (38,5 ml, 38,5 mmol;) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 9 (20 g, 38,5 mmol) in THF (350 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10% e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 11,7 g (75%) di composto 1. p.f. = 153°C (DSC).

In alternativa il composto 1 è stato preparato utilizzando la seguente procedura. 525 g (1,01 mol) dell'intermedio 9 sono stati disciolti in una miscela di THF (0,89 l), acido acetico (2,68 l) ed acqua (0,89 l) e la miscela di reazione è stata agitata a 50°C a seguito della conversione completa nell'alcol. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato ripreso con DCM (3,68 l) ed acqua (3,68 l) ed il pH della miscela è stato regolato a 7 utilizzando ammoniaca. Sono stati separati gli strati. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (0,5 l) e gli strati organici combinati,

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

essiccati ($MgSO_4$), filtrati e fatti evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da toluene. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con toluene ed essiccato a dare 204 g (49,8% di resa) di composto 1.

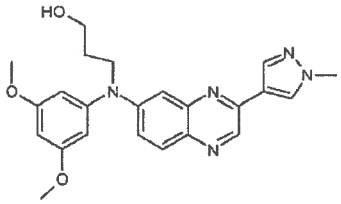
a) Preparazione del composto 2



Una miscela di intermedio 47 (1,50 g; 2,476 mmol), HCl 3N (2 ml) in diossano (25 ml) è stata scaldata a 70°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il composto è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,790 g (81%) di composto 2. p.f. = 169°C (DSC).

Esempio B2

a) Preparazione del composto 3



Fluoruro di tetrabutilammonio (14,6 ml, 14,6 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 11 (6,5 g, 12,2 mmol) in THF (100 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%) e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza a dare 7,8 g di composto grezzo, che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g Matrex; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a dare 4,9 g (96%) di composto 3. Il composto è stato cristallizzato da Et_2O/CH_3CN, il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 4,37 g (85%) di composto 3. p.f. = 168°C (Kofler).

In alternativa il composto 3 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura. L'intermedio 11 (167,2 g; 313 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di acido acetico (846 ml), THF (282 ml) ed acqua (282 ml) e la miscela è stata agitata a 50°C per 18 ore e fatta evaporare fino a secchezza.

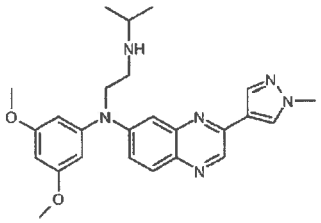
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Il composto grezzo 3 è stato utilizzato senza ulteriore purificazione per preparare l'intermedio 17a.

In alternativa il composto 3 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura B2b. b) HCl/i-PrOH (11,3 ml; 56,5 mmol) sono stati aggiunti goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 18 (8,5 g; 16,87 mmol) in CH_3OH (100 ml) a 10°C, e la miscela è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente. Sono stati aggiunti ghiaccio ed acqua alla soluzione, che è stata resa basica con NH_4OH. Il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 200 g; fase mobile, DCM al 97%, CH_3OH al 3%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 3,7 g (52%) di composto 3 e 1,2 g di una frazione non pura. Questa frazione non pura è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 97%, CH_3OH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 700 mg (10%) di composto 3.

Esempio B3

Preparazione del composto 4



Una miscela dell'intermedio 10 (8,7 g; 17,99 mmol) ed isopropilammina (61,3 ml, 719,68 mmol) è stata scaldata a 90°C per 3 ore in un recipiente sigillato. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e la miscela è stata fatta evaporare fino a secchezza. DCM ed acqua sono stati aggiunti e lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (8 g) è stato cristallizzato da Et_2O/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 6,68 g (83%) di composto 4. p.f. = 142°C (DSC).

In alternativa il composto 4 è stato preparato utilizzando la seguente procedura.

Una miscela dell'intermedio 10 (322 g; 666 mmol) e 2-propanammina (196,8 g; 3,3 mol) in acetonitrile (2,66 l) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata al ~30% del suo volume iniziale. Sono stati aggiunti acqua (1,5 l), 2-metiltetraidrofurano (2,5 l) e $NaHCO_3$ (50 g). Sono stati separati gli strati, lo strato organico è stato lavato con una soluzione composta di 50 g di $NaHCO_3$ in acqua (1 l), essiccato ($MgSO_4$), filtrato su gel di silice e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da 2-propanolo. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 257,2 g (86,5%) di composto 4.

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

In alternativa il composto 4 è stato preparato utilizzando la seguente procedura.

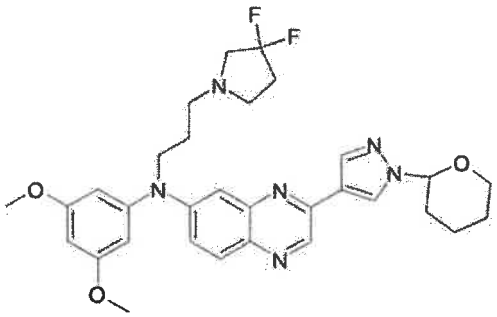
Intermedio 3 (20,0 g; 55,3 mmol), quindi bromuro di tetra-N-butilammonio (9,06 g; 27,7 mmol) sono stati aggiunti a 2°C in atmosfera inerte ad una soluzione di idrossido di potassio (46,6 g; 830 mmol) in THF (387 ml) ed acqua (6 ml). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore prima dell'aggiunta a porzioni di N-(2-cloroetil)-2-propanammina HCl (CAS [6306-61-2]), e quindi a 50°C a seguito di conversione completa. È stata aggiunta acqua, gli strati sono stati separati e lo strato organico concentrato, ripreso con DCM/acqua, neutralizzato con HCl fino a pH neutro. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 26,6 g di composto 4.

Il composto 4 come sale con HCl (•1HCl) è stato preparato utilizzando la seguente procedura. Ad una miscela mantenuta in agitazione di 2-metiltetraidrofurano (1,5 l) e KOH (140 g, 250 mmol) è stata aggiunta acqua (30 ml). Quindi, sono stati aggiunti l'intermedio 3 (60 g, 166 mmol)) e bromuro di tetrabutilammonio (13,4 g, 41 mmol) e la miscela è stata scaldata a 50°C per 1 ora sotto agitazione. Quindi è stata aggiunta N-(2-cloroetil)-2-propanammina HCl (CAS [6306-61-2]) (48 g, 299 mmol) in 1 porzione. La miscela è stata agitata per 18 ore a 50°C. Quando la conversione è stata completa, è stata aggiunta acqua (600 ml) alla miscela di reazione. Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato concentrato. Il residuo è stato disciolto in 2-propanolo (120 ml) ed è stato aggiunto HCl in 2-propanolo a 60°C. Dopo il raffreddamento, il sale con HCl è stato isolato attraverso filtrazione. Dopo l'essiccamento a 50°C in una stufa di essiccamento sottovuoto, è stato ottenuto il sale con HCl con una resa dell'83% (composto 4a).

A 51,69 g (107 mmol) del sale con HCl dal passaggio precedente sono stati aggiunti acqua (258 ml) e DCM (258 ml). Il pH della miscela di reazione è stato regolato utilizzando idrossido d'ammonio (17,25 ml) fino a pH = 9,5. Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato concentrato. Il residuo è stato cristallizzato da 2-propanolo (258 ml). Dopo l'essiccamento a 50°C sottovuoto è stato ottenuto il composto 4 con una resa del 91% (43,4 g).

Esempio B3A

Preparazione del composto 6

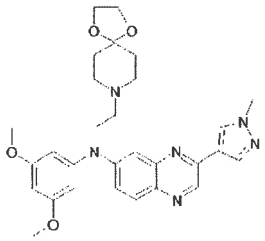


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Intermedio 48 (7,2 g; 12,7 mmol), 3,3-difluoropirrolidina cloridrato (7,3 g; 50,7 mmol), carbonato di sodio (6,72 g; 63,42 mmol), ioduro di potassio (2,1 g; 12,7 mmol) in 1-butanolo (220 ml) sono stati scaldati a 90°C per 15 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 35-40 µm, Grace Resolv; fase mobile gradiente da DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,1%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 3,2 g (44%) di composto 6.

Esempio B3B

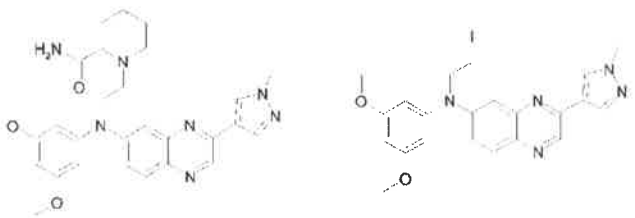
Preparazione del composto 580



Una miscela dell'intermedio 10 (2,8 g; 5,8 mmol) e 1,4-diossa-8-azaspiro[4-5]decano (1,5 g; 18 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone (10 ml) in una provetta sigillata è stata scaldata a 140°C utilizzando microonde in modalità singola (Biotage Initiator EXP 60) per 1 ora. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il prodotto grezzo (6 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (15-40 µm 300 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,2%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 1,9 g (61%) di composto 580.

Esempio B3C

Preparazione dei composti 666 e 665



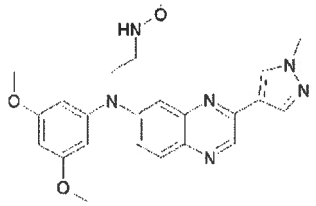
Una miscela di intermedio 10 (0,3 g; 0,6 mmol), 2-piperidin-2-carbossammide (0,32 g; 2,5 mmol), ioduro di potassio (0,1 g; 0,6 mmol) e carbonato di sodio (0,41 g; 4,4 mmol) in 1-butanolo (12 ml) è stata agitata a 85°C per 4 giorni. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

(0,33 g) è stato purificato mediante LC preparativa su (SiOH irregolare 15-40 µm, 30 g, fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,1%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo prodotto (0,1 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,081 g (25%) di composto 665. p.f.: 206°C (Kofler). Il secondo prodotto (0,1 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,082 g (25%) di composto 666. p.f.: 163°C (Kofler).

Esempio B3D

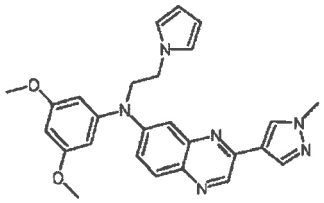
Preparazione del composto 677



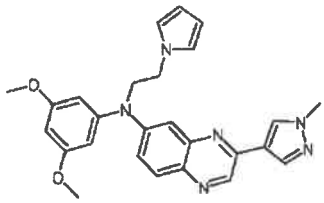
Intermedio 10 (1,3 g; 2,7 mmol), cloridrato di metossilammina (2,3 g; 26,9 mmol) in trietilammina (15 ml; 107,5 mmol) sono stati scaldati a 90°C per 5 ore in una provetta sigillata. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase mobile, DCM al 96%, i-PrOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,38 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,32 g (27%) di composto 67. p.f.: 177°C (DSC).

Esempio B3E

Preparazione del composto 923 (base libera) e del composto 886 (sale con HCl)



e



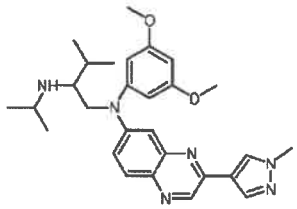
Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

come sale con HCl

Una miscela dell'intermedio 10 (1,0 g; 2,07 mmol) e 3-pirrolina (628 µl, 8,3 mmol) in acetonitrile (4 ml) è stata scaldata a 90°C per 90 minuti in un dispositivo a microonde Biotage. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e la miscela è stata fatta evaporare fino a secchezza. DCM ed acqua sono stati aggiunti e lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice (5 µm, fase mobile: gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni eluite sono state fatte evaporare ed il residuo è stato disciolto in DCM, ed agitato a temperatura ambiente sotto gorgogliamento d'aria per 24 ore. Il solvente è stato fatto evaporare a dare una schiuma gialla che è stata sottoposta a cromatografia su gel di silice (SiOH 10 µm, 60 g, fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni desiderate del prodotto sono state fatte evaporare a dare 100 mg (11%) di composto 923. Questo composto è stato convertito nel sale con HCl in MeOH. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con MeOH ed essiccato a dare 41 mg (4%) di composto 886.

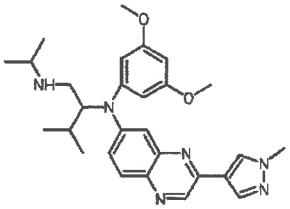
Esempio B3F

Preparazione dei composti 891 e 894



•HCl e

composto 891

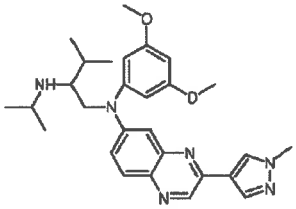


come sale con HCl

composto 894

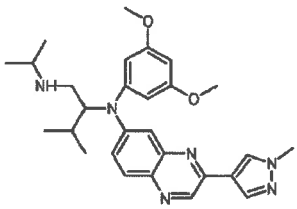
e preparazione dei composti 924 e 925

Marco Giovanni Mari
USBM - EPI 090



composto 924

e



composto 925

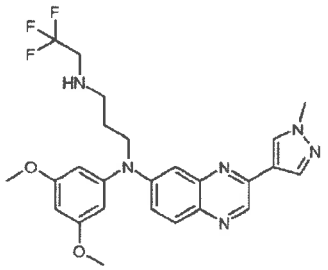
Una miscela dell'intermedio 143 (622 mg, 1,2 mmol) in isopropilammina (8,06 ml, 94,6 mmol) è stata scaldata a 120°C in un recipiente sigillato nel corso di 48 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare un olio giallo.

Questo residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm, fase mobile: gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,7%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto e fatte evaporare a dare 33 mg (6%) di composto 924 e 40 mg (7%) di composto 925. Il composto 924 è stato convertito in sale con HCl in MeOH. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con Et_2O ed essiccato a dare 25 mg (4%) di composto 891. Il composto 925 è stato convertito in sale con HCl in MeOH. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo è stato triturato in Et_2O, separato per filtrazione, lavato con Et_2O ed essiccato a dare 51 mg (7%) di residuo. Questa frazione è stata ripresa con MeOH, ed agitata per 10 minuti a temperatura ambiente. Il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il prodotto è stato triturato, ed essiccato, a dare 24 mg (3%) di composto 894.

Esempio B4

a) Preparazione del composto 5

Marco Giovanni Mari
USBM PCPI 090



Una soluzione dell'intermedio 17a (0,2 g; 0,402 mmol) in 2,2,2-trifluoroetilammina (2 ml; 25 mmol) è stata scaldata a 90°C in una provetta sigillata per 12 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, DCM al 98%, CH_3OH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,14 g, 69%) è stato cristallizzato da DIPE/etere dietilico/pentano (1/1/1). Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,134 g (67%) di composto 5, p.f. = 126°C (DSC).

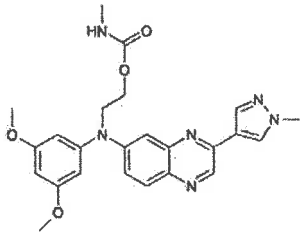
In alternativa il composto 5 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura B4b. b) HCl 3M (60 ml) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 17 (9,49 mmol; 5,7 g) in CH_3OH (120 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con DCM e versata su una soluzione ghiacciata di K_2CO_3 (10%). La miscela è stata agitata per 30 minuti e lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante HPLC. Il residuo (5,3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, CH_3OH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo oleoso (3,93 g, 83%) è stato cristallizzato da DIPE/etere dietilico/CH_3CN. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato, a dare 3,7 g (78%) di composto 5.

In alternativa il composto 5 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura. Una miscela di intermedio 17 (268,5 g; 447 mol) ed acido trifluoroacetico (0,5 l) in DCM (2,24 l) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore e quindi a 50°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza, ripresa con toluene (0,3 l) e fatta evaporare ancora. Il residuo è stato disciolto in DCM (3 l) ed acqua (2 l) ed il pH regolato a neutralità con ammoniaca. Sono stati separati gli strati, lo strato acquoso è stato estratto con DCM (0,3 l) e gli strati organici combinati e fatti evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato disciolto in EtOAc (1,5 l) ed agitato per 1 ora con una miscela di gel di silice (275 g). Il gel di silice è stato separato per filtrazione, lavato con EtOAc ed il filtrato fatto evaporare fino a secchezza a dare 226 g di composto 5. È stato cristallizzato da 2-propanolo, filtrato ed essiccato a dare 180,8 g (80%) di composto 5.

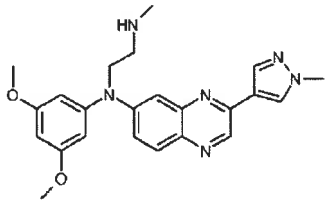
Marco Giovanni Mari
USBM - 8PI-090

Esempio B4A

Preparazione del composto 7



e



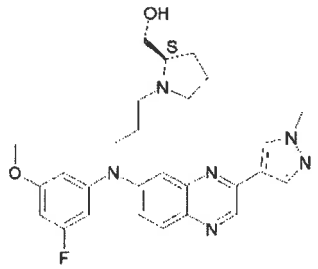
del composto 8

Una soluzione di metilammina in alcol etilico assoluto (5,15 ml, 33% p/p, 41,4 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una sospensione dell'intermedio 10 (2 g, 4,1 mmol), K_2CO_3 (2,86 g, 20,7 mmol) in CH_3CN anidro (40 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata scaldata a 80°C per una notte in un recipiente sigillato. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (1,85 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 μm, 300 g Merck; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, MeOH al 5% a NH_4OH allo 0,1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed i solventi sono stati fatti evaporare, a dare 0,30 g della frazione I (15%) e 1,25 g della frazione II (72%). La frazione I è stata cristallizzata da etere dietilico, filtrata e fatta essiccare sottovuoto, a dare 0,240 g (12%) di composto 7. p.f. = 160-162°C. La frazione II è stata ripresa con DCM ed una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). La miscela è stata agitata per 1 ora, quindi lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 1,05 g (59%) del composto 8. p.f. = 180-182°C (Kofler).

Esempio B4B

Preparazione del composto 679

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

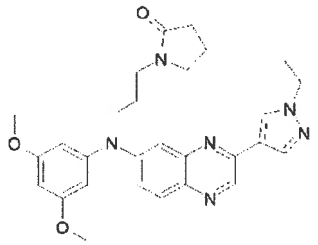


Una miscela dell'intermedio 3-{(3-fluoro-5-metossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}propilmetansolfonato preparato secondo A3 (0,35 g; 0,72 mmol), (S)-(+)-2-pirrolidinmetanolo (0,1 ml; 1 mmol) e trietilammina (0,4 ml; 2,9 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone (1 ml) è stata scaldata a 140°C per giorni in una provetta sigillata.

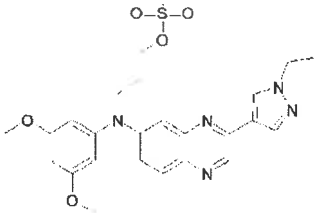
La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,12 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,52%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,031 g (9%) di composto 679.

Esempio B4C

Preparazione del composto 694



come sale con HCl. NaH (0,24 g; 5,9 mmol) è stato aggiunto a porzioni a 2-pirrolidinone (0,46 ml; 5,9 mmol) in N,N-dimetilformammide (30 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stato aggiunto l'intermedio



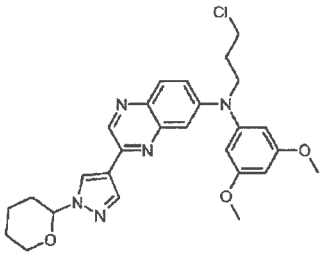
preparato secondo A5 (1 g; 2 mmol) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio. Un precipitato è stato filtrato, lavato con acqua. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

(SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo è stato disciolto in alcol isopropilico ed agitato a 0°C, quindi 0,5 ml di HCl i-PrOH 5N sono stati aggiunti goccia a goccia. È stato aggiunto etere dietilico e la soluzione è stata agitata a 0°C per 1 ora ed il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,33 g (26%) di composto 694. p.f.: 197°C (DSC).

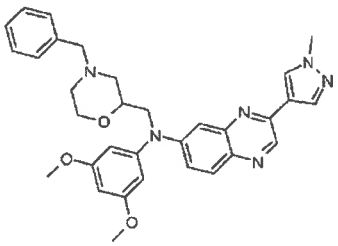
Esempio B5

Preparazione del composto 9



NaH (0,556 g; 13,9 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 49 (3 g; 6,95 mmol) in DMF (85 ml) a 5°C sotto N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. 1-Bromo-3-cloropropano (2 ml; 20,9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia e la miscela è stata agitata per 15 ore a temperatura ambiente, quindi versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 90 g Merck; fase mobile gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%, NH_4OH allo 0,1%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 2,94 g (86%) di composto 9.

a) Preparazione del composto 10

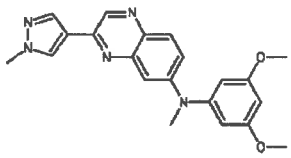


NaH (925 mg, 23,1 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (4,18 g, 11,6 mmol) in DMF (52 ml) a 5°C. La miscela è stata agitata a 5°C per 30 minuti, quindi è stata aggiunta una soluzione di 4-(fenilmetil)-2-morfolinmetanolo 2-metansolfonato (4,95 g, 17,3 mmol) in DMF (13,5 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per 18 ore. La miscela è stata versata in acqua ed il prodotto è stato estratto con EtOAc.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

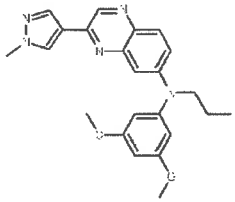
Lo strato organico è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 2,74 g (43%, purezza del 90%) di una schiuma gialla. Un campione (440 mg) è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale (ammino 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, MeOH al 20%, CO_2 all'80%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 356 mg di un residuo che è stato cristallizzato con DCM/acetone/etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 188 mg di composto 10. p.f. = 134°C (Kofler).

b-1) Preparazione del composto 11



Ad una soluzione dell'intermedio 3 (67 mg, 0,18 mmol) in tetraidrofurano (4 ml) è stato aggiunto NaH (12 mg, 0,28 mmol). La sospensione è stata agitata a temperatura ambiente fino a che non sono state osservate più bolle, raffreddata a 0°C e ioduro di metile (0,08 ml, 1,3 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte, diluita con EtOAc e lavata con una soluzione salina satura. Lo strato organico è stato separato, essiccato (Na_2SO_4) e concentrato. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 38 mg (54%) di composto 11 (polvere gialla).

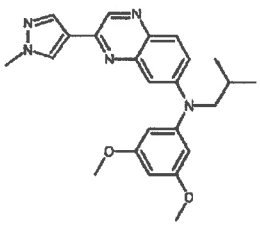
b-2) Preparazione del composto 12



Ad una soluzione dell'intermedio 3 (100 mg, 0,277 mmol) in tetraidrofurano (3 ml) è stata aggiunta esametildisilazide di potassio (0,5M in toluene, 12 mg, 0,831 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e bromuro di propile (0,30 ml) è stato aggiunto goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per ulteriori 3 ore e diluita con DCM e con acqua. Il residuo solido è stato rimosso mediante filtrazione, disciolto in MeOH e combinato con gli altri estratti organici, essiccato ($MgSO_4$) e quindi concentrato. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 10 mg (9%) di composto 12 (polvere gialla).

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

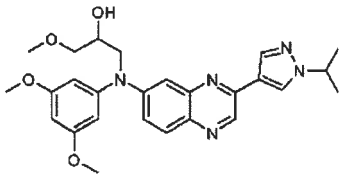
b-3) Preparazione del composto 13



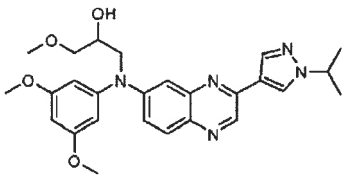
Una miscela dell'intermedio 3 (50 mg, 0,139 mmol), carbonato di cesio (226 mg, 0,693 mmol) e 1-bromo-2-metilpropano (95 mg, 0,693 mmol) in CH_3CN (1 ml) è stata scaldata. La miscela di reazione è stata scaldata in un microonde CEM Discovery a 100°C per 1 ora. Dopo il raffreddamento, la miscela di reazione è stata ripartita tra DCM ed acqua. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con ulteriore DCM. Gli strati organici combinati sono stati essiccati ($MgSO_4$) e concentrati. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 5 mg (9%) di composto 13 (polvere gialla).

Esempio B6

Preparazione del composto 14



e del composto 14°



come sale con HCl

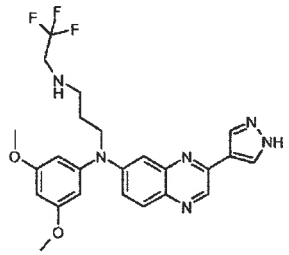
NaH (513,5 mg, 12,8 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 8 (2,5 g, 6,4 mmol) in DMF (25 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi glicidilmetiletere (1,1 ml, 12,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi lasciata scaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata agitata a 80°C per 5 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97,5%, MeOH al 2,5%). Sono state raccolte le frazioni

Marco Giovanni Mari
USBM-9CP1-090

desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare dando 0,66 g (21,5%) del composto 14 che è stato convertito nel suo sale con HCl con HCl/2-propanolo (5-6N) in MeOH. La miscela è stata fatta evaporare ed il solido risultante è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato a dare 0,488 g (15%) di composto 14a (0,95 eq. di HCl) (p.f. = 110°C, Kofler).

Esempio B7

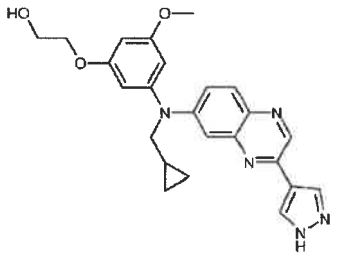
Preparazione del composto 15



HCl 3N (13,5 ml) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 50 (2 g, 2,98 mmol) in CH_3OH (65 ml) a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore quindi scaldata a 60°C per una notte. La soluzione è stata versata in acqua e ghiaccio e resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g MATREX; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (dietilamminopropile 5 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 all'80%, MeOH al 20%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da CH_3CN/DIPE, il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato, a dare 760 mg (53%) di composto 15. p.f. = 121°C (DSC).

Esempio B8

Preparazione del composto 16



HCl/i-PrOH (0,33 ml, 0,0017 mol) sono stati aggiunti goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 51 (0,25 g, 0,0004 mol) in CH_3OH (6 ml) a 10°C. Quindi la miscela è stata agitata per 3 ore.

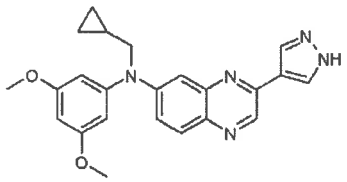
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

La soluzione è stata concentrata, ripresa con acqua ghiacciata, resa basica con NH_4OH ed il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare.

Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 μm 30 g; fase mobile NH_4OH all'1%, DCM al 92%, MeOH all'8%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 138 mg (78%) di composto 16, p.f. = 80°C (Kofler).

Esempio B9

a) Preparazione del composto 17



HCl 3N (4 ml) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 20 (1,5 g, 3,0 mmol) in diossano (20 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata scaldata a 70°C per una notte. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il composto è stato cristallizzato da etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 1 g (83%) del composto 17. p.f. = 158-160°C (Kofler).

In alternativa il composto 17 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura B9b. b) Sotto N_2, intermedio 19 (3,0 g; 8,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (1,9 g; 9,7 mmol), carbonato di sodio 2M (6,1 ml; 12,2 mmol) in etilenglicole dimetiletere (30 ml) sono stati degassati mediante gorgogliamento di azoto per 10 minuti. É stato aggiunto $Pd(PPh_3)_4$ (0,75 g; 0,65 mmol) e la miscela è stata scaldata a riflusso per 15 ore. Il residuo è stato versato in acqua e ghiaccio ed estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 μm, 90 g; fase mobile gradiente da DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo ottenuto è stato cristallizzato in DIPE, filtrato ed essiccato, a dare 1,66 g (51%) del composto 17.

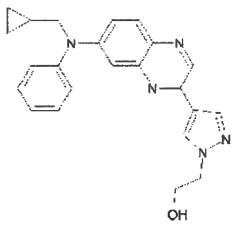
In alternativa il composto 17 è stato anche preparato utilizzando la seguente procedura B9c. C) Una miscela dell'intermedio 19 (3,3 g, 8,9 mmol), estere 1,1-dimetiletilico dell'acido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carbossilico (3,15 g, 10,7 mmol), fosfato di potassio (3,79 g, 17,8 mmol), diciclohesil(2',6'-dimetossi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,37 g, 0,9 mmol) in diossano (60 ml) e H_2O (6 ml) è stata agitata a

Marco Giovanni Mari
USBM - BPI-090

temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, è stato aggiunto $Pd_2(dba)_3$ (0,408 g, 0,446 mmol) a porzioni a temperatura ambiente e la miscela è stata scaldata a 80°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata filtrata attraverso uno strato di Celite. La Celite è stata lavata con EtOAc, quindi il filtrato è stato estratto con EtOAc, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 3,30 g (73%) del composto 17.

Esempio B10

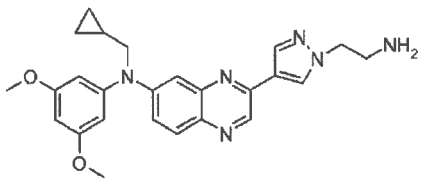
Preparazione del composto 18



A 5°C, HCl/i-PrOH 5/6N (213 µl; 1,06 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 23 (250 mg; 0,53 mmol) in CH_3OH (5 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 3 ore. Sono stati aggiunti H_2O e ghiaccio. Una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%) è stata aggiunta fino a che il pH non è diventato basico ed il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato lavato con H_2O, soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto grezzo è stato ripreso con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare: 64 mg (31%) di composto 18. p.f. = 132°C (Kofler).

Esempio B11

Preparazione del composto 19



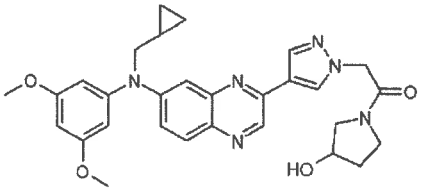
Una miscela dell'intermedio 52 (0,99 g, 1,8 mmol) in HCl 3N (3 ml) e diossano (17 ml) è stata scaldata a 70°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La soluzione è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%) e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 30 g Merck; fase mobile, gradiente

Marco Giovanni Mari
USBM-CP1-090

da DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza, a dare 782 mg (97%) di composto 19. p.f. = 130°C (Kofler).

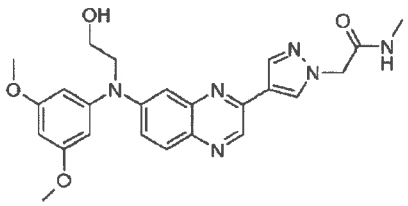
Esempio B12

Preparazione del composto 20



N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (0,12 g, 0,76 mmol) è stata aggiunta a porzioni ad una soluzione di intermedio 24 (0,23 g, 0,505 mmol), 3-pirrolidinolo (0,061 g, 0,76 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (0,1 g, 0,76 mmol), Et_3N (0,105 ml, 0,76 mmol) in DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 ore. La miscela è stata versata in H_2O ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato in DIPE, filtrato ed essiccato. La frazione del prodotto è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm 60 g, PharmPrep Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato con DIPE, filtrato ed essiccato, a dare 186 mg (70%) di composto 20. p.f. = 203,4°C (DSC).

a) Preparazione del composto 21



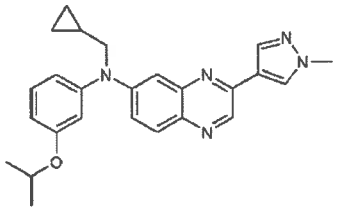
N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (227 mg; 1,46 mmol) è stata aggiunta ad una miscela dell'intermedio 53 (550 mg; 0,98 mmol), cloridrato di metilammina (329 mg; 4,88 mmol), Et_3N (0,95 ml; 6,83 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (198 mg; 1,46 mmol) in DCM (40 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per 20 ore, quindi agitata per 2 giorni, versata in H_2O ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%, NH_4OH allo 0,1%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 76 mg (17%) di composto 21 che è stato cristallizzato in etere dietilico a dare 59 mg (13%) di composto 21. p.f. = 204,5°C (DSC).

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Il composto 21 può essere preparato anche dal corrispondente intermedio -O-Si(CH_3)$_2$-C(CH_3)$_3$ secondo le procedure descritte sopra, come per esempio nell'esempio B2.

Esempio B13

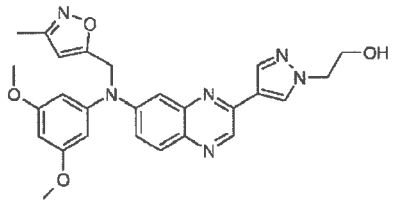
Preparazione del composto 22



Una miscela dell'intermedio 25 (0,4 g, 1,43 mmol), 1-bromo-3-isopropossibenzene (0,46 ml, 2,86 mmol), tert-butossido di sodio (0,032 g, 0,14 mmol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (0,413 g, 4,30 mmol) in etilenglicole dimetiletere (3 ml) è stata degassata con N_2 per 10 minuti. É stato aggiunto acetato di palladio(II) (Pd al 47%) (0,032 g, 0,14 mmol) e la miscela è stata scaldata a 135°C con irradiazione di microonde per 60 minuti. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 30 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 99%, MeOH all'1%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (X-Bridge-C18 5 µm 30 x 150 mm; fase mobile, gradiente da una soluzione di NH_4HCO_3 allo 0,5% in acqua al 40%, CH_3CN al 60% a CH_3CN al 100%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,187 g) è stato cristallizzato da DIPE/pentano (80/20), quindi il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,128 g (22%) di composto 22. p.f. = 109°C (DSC).

Esempio B14

Preparazione del composto 23



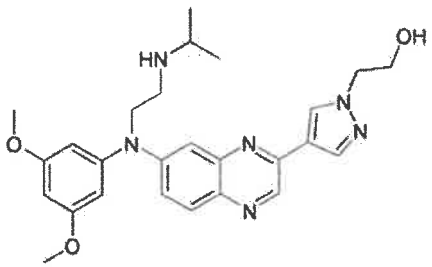
Una soluzione dell'intermedio 54 (0,4 g, 0,666 mmol) e fluoruro di tetrabutilammonio (0,73 ml, 0,73 mmol) in THF (10 ml) è stata agitata a 0°C per 2 ore. Acqua ed EtOAc sono stati aggiunti, lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, quindi con una soluzione salina satura, essiccato

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,4 g) è stato prima purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm 300 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (ammino 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 all'80%, EtOH al 20%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,165 g, 51%) è stato cristallizzato da DIPE, il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,150 g (46%) di composto 23. p.f. = 134°C (Kofler).

Esempio B14A

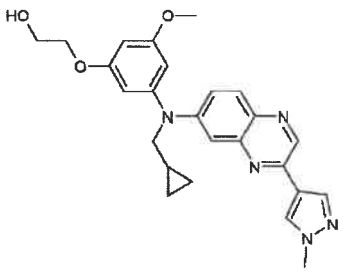
Preparazione del composto 691



Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (12,7 ml; 12,7 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 691 (5 g; 8,5 mmol) in THF (50 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10% e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (3,5 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 3,2 g (80%) di composto 691. p.f.: 99°C (DSC).

Esempio B15

Preparazione del composto 24

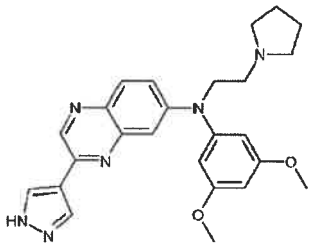


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

HCl/i-PrOH (276 µl, 1,38 mmol) sono stati aggiunti goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 55 (183 mg, 0,35 mmol) in CH_3OH (2 ml) a 10°C e quindi la miscela è stata agitata per 3 ore. È stato aggiunto etere dietilico ed il precipitato è stato filtrato ed essiccato, a dare 126 mg (76%) di composto 24. p.f. = 80°C.

Esempio B16

Preparazione del composto 25

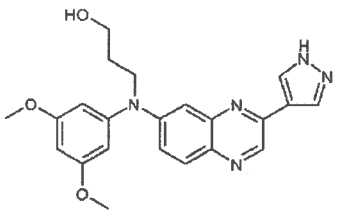


come sale con HCl.

Una miscela dell'intermedio 16 (1,37 g, 2,5 mmol) in pirrolidina (30 ml) è stata scaldata a 80°C per 3 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato ripreso con DCM e H_2O. Lo strato organico è stato estratto con DCM, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo (3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 90 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare la base libera. Il residuo è stato disciolto in i-PrOH, quindi 1,04 ml di HCl 5N/i-PrOH (4 eq) sono stati aggiunti goccia a goccia a 5°C. Il sale è stato filtrato, lavato con DIPE ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,53 g (40%) di composto 25. p.f. = 259°C (DSC).

Esempio B17

Preparazione del composto 26



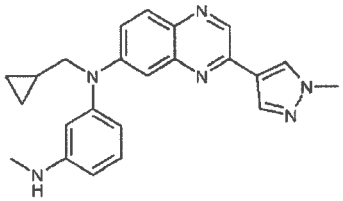
HCl 3N (2 ml) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 56 (0,3 g, 0,484 mmol) in diossano (8 ml). La soluzione è stata scaldata a 70°C per 3 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,19 g) è stato cristallizzato da DIPE/CH_3CN. Il precipitato è stato filtrato ed

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

essiccato sottovuoto, a dare 0,112 g (56%) di composto 26. p.f. = 202°C (DSC).

Esempio B18

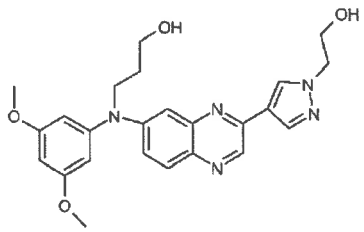
Preparazione del composto 27



Intermedio 57 (0,425 g; 0,88 mmol), HCl 3N (3 ml) e diossano (8 ml) sono stati scaldati a 60°C per una notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O e resa basica con K_2CO_3. Il prodotto è stato estratto con EtOAc, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza, a dare 322 mg (95%) di composto 27. p.f. = 178°C (DSC).

Esempio B19

Preparazione del composto 28

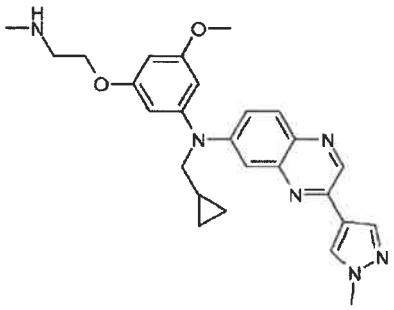


Una miscela dell'intermedio 58 (0,3 g, 0,486 mmol) e della resina a scambio ionico Amberlyst 15 (0,03 g) in MeOH (8 ml) è stata agitata a 45°C per 3 ore. La resina è stata filtrata. Il filtrato è stato versato in acqua ed è stato reso basico con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). È stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,18 g) è stato cristallizzato da DIPE/CH_3CN (80/20). Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto, a dare 0,114 g (52%) di composto 28. p.f. = 142°C (DSC).

Esempio B20

Preparazione del composto 29

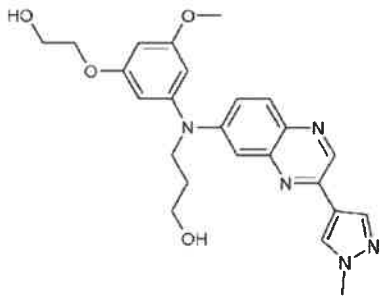
Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090



Una soluzione di metilammina 2M in THF (4,8 ml, 0,0097 mol) è stata aggiunta ad una soluzione dell'intermedio 26 (0,14 g, 0,0003 mol) e K_2CO_3 (0,1 g, 0,0007 mol) in THF (5 ml). La soluzione è stata scaldata a 100°C in una provetta sigillata per 24 ore, quindi raffreddata a temperatura ambiente e versata in H_2O/NaCl. La miscela è stata estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia (SiOH irregolare,15-40 µm, 30 g; fase mobile, DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 103 mg (86%) di composto 29. p.f. = 80°C (Kofler).

Esempio B21

Preparazione del composto 30

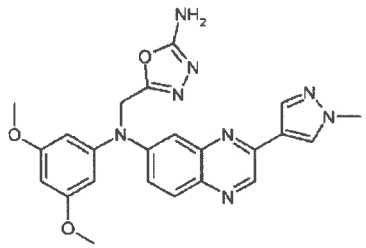


HCl/i-PrOH (0,4 ml, 0,002 mol) sono stati aggiunti goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 59 (0,31 g, 0,0005 mol) in CH_3OH (5 ml) a 10°C e la miscela è stata agitata per 2 ore. La soluzione è stata fatta evaporare a secchezza, quindi il residuo è stato ripreso con acqua e ghiaccio, reso basico con NH_4OH ed il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm); fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,1%, DCM all'89%, MeOH all'11%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 106 mg (47%) di composto 30. p.f. = 80°C (Kofler).

Esempio B22

Preparazione del composto 31

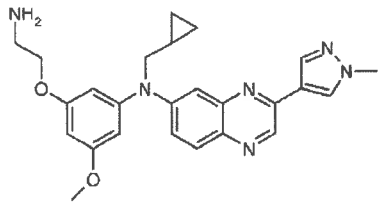
Marco Giovanni Mari
USBM - QPI - 090



All'intermedio 28 (0,4 g, 0,92 mmol) in diossano (8 ml) è stato aggiunto bromuro di cianogeno (0,099 g, 0,93 mmol) a temperatura ambiente. Quindi è stato aggiunto idrogenocarbonato di sodio (0,0775 g, 0,92 mmol) in H_2O (distillata, 4,8 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela è stata estratta con EtOAc ed essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato ripreso con etere dietilico, filtrato ed essiccato a dare 0,42 g (99%) di composto 31. p.f. = 254°C (Kofler).

Esempio B23

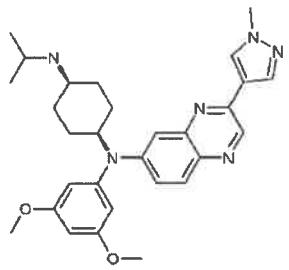
Preparazione del composto 32



Monoidrato di idrazina (81 µl, 2,58 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 27 (0,21 g, 0,37 mmol) in EtOH (10 ml). La miscela è stata scaldata a 80°C per 5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, fatta evaporare ed il residuo è stato versato in acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia (SiOH irregolare, 15-40 µm, 10 g; fase mobile, DCM al 95% - MeOH al 5% - NH_4OH allo 0,5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 97 mg (59%) di composto 32, p.f. = 80°C (Kofler).

Esempio B24

Preparazione del composto 33



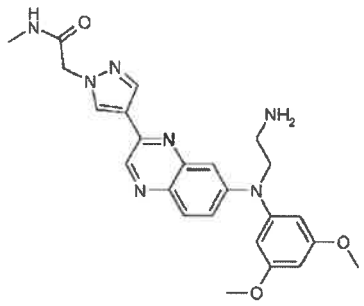
Intermedio 31 (270 mg, 0,59 mmol), sodio triacetato idroborato (312 mg, 1,475 mmol) ed isopropilammina (100 µl, 1,2 mmol) in CH_3CN (6 ml) sono

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

stati agitati a temperatura ambiente per 24 ore. Isopropilammina (500 µl, 5,8 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore, quindi è stato aggiunto sodio triacetato idroborato (312 mg, 1,5 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata per 24 ore. É stata aggiunta una soluzione acquosa di K_2CO_3 al 10%. La miscela di reazione è stata estratta due volte con DCM, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare. Il residuo (437 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 113 mg di composto 33 (cis).

Esempio B25

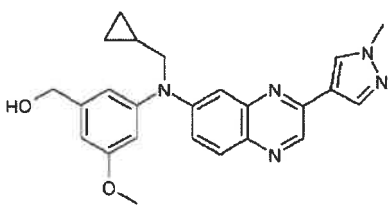
Preparazione del composto 34



Intermedio 29 (0,5 g, 0,8 mmol) e metilammina al 40% in H_2O (28 ml, 0,33 mol) sono stati scaldati in diossano (20 ml) a 120°C in una provetta sigillata per 5 ore. La soluzione è stata raffreddata e fatta evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,4%, DCM all'86%, MeOH al 14%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto è stato cristallizzato con etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato, a dare 118 mg (31%) di composto 34, p.f. = 174°C (DSC).

Esempio B26

Preparazione del composto 35



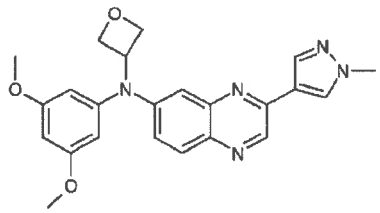
Ad una miscela dell'intermedio 60 (268 mg, 0,51 mmol) è stato aggiunto THF (20 ml), cui è seguito fluoruro di tetrabutilammonio (2,53 ml, soluzione 1M in THF; 2,53 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata.

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

EtOAc e H_2O sono stati aggiunti e le due fasi sono state separate. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); fase mobile, gradiente da una soluzione allo 0,25% di bicarbonato d'ammonio in acqua al 90%, CH_3CN al 10% a CH_3CN al 100%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato disciolto in CH_3CN/H_2O e liofilizzato, a dare 55 mg di composto 35.

Esempio B27

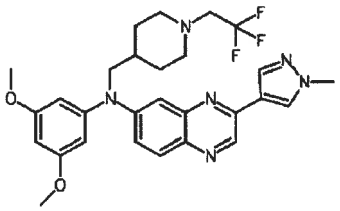
Preparazione del composto 36



Una miscela di 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalina (521 mg, 1,8 mmol), intermedio 38 (377 mg, 1,8 mmol), tert-butossido di sodio (520 mg, 5,4 mol) in diossano (10 ml) è stata degassata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, acetato di palladio(II) (Pd al 47%) (20 mg, 0,09 mmol) e 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil-bis[1,1-difenilfosfina] (56 mg, 0,09 mmol) sono stati aggiunti a porzioni a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata scaldata a 90°C per una notte, quindi raffreddata a temperatura ambiente e ripartita tra acqua e DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g, fase mobile, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato ancora mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (2 etilpiridina 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, MeOH al 15%, CO_2 all'85%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato ripreso con etere dietilico, filtrato ed essiccato, a dare 0,209 g (27%) di composto 36. p.f. = 164°C (Kofler).

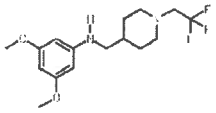
Esempio B27A

Preparazione del composto 920



Una miscela dell'intermedio

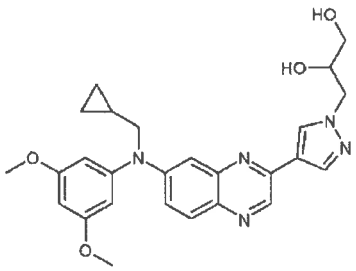
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI - 090



(si veda A52) (0,5 g; 1,5 mmol), intermedio 2 (0,36 g; 1,3 mmol) e tert-butossido di sodio (0,36 g; 1,3 mmol) in diossano anidro (40 ml) è stata degassata a temperatura ambiente sotto un flusso di N_2. Dopo 10 minuti, 2-diciclohesilfosfino-2'-(N,N-dimetilammino)bifenile (50 mg; 0,13 mmol) e tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0) (115 mg; 0,13 mmol) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata scaldata a 100°C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in una miscela d'acqua e soluzione salina satura, filtrata attraverso uno strato di Celite®, estratta con EtOAc, lavata con acqua, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza a dare 1,1 g di residuo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm, fase mobile: gradiente da eptano al 71%, MeOH all'1%, AcOEt al 28% a MeOH al 20%, AcOEt all'80%). Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a dare 240 mg di residuo. Il residuo è stato ripreso con Et_2O, filtrato ed essiccato a dare 144 mg di composto 920, p.f. = 123°C (DSC).

Esempio B28

Preparazione del composto 37

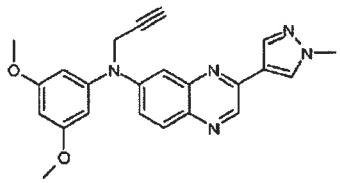


A 0°C, permanganato di potassio (0,117 g, 0,738 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 51 (0,326 g, 0,738 mmol) in acetone (10 ml) e H_2O (2,5 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte ed è stata quindi versata su acqua e ghiaccio. É stato aggiunto DCM e la miscela è stata filtrata attraverso uno strato di Celite. La fase organica è stata estratta, essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare a secchezza. Il residuo (0,23 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,1%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,150 g di composto 37, che è stato cristallizzato in DIPE, filtrato ed essiccato, a dare 0,139 g (40%) di composto 37. p.f. = 154°C (DSC).

Esempio B29

Preparazione del composto 38

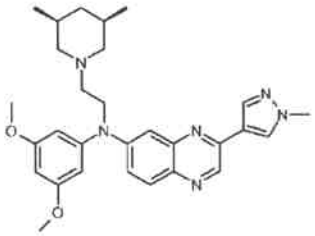
Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090



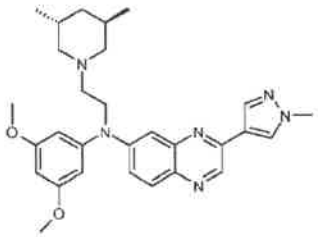
Una miscela dell'intermedio 62 (3,9 g, 8,3 mmol) e K_2CO_3 (1,15 g, 8,3 mmol) in MeOH (150 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è stata fatta decantare, lavata con una soluzione salina satura, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza. Il residuo solido è stato ripreso con etere dietilico ed il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato, a dare 2,84 g (85%) di composto 38. p.f. = 168°C (Kofler).

Esempio B30

Preparazione del composto 39



e del composto 40 come sale con HCl



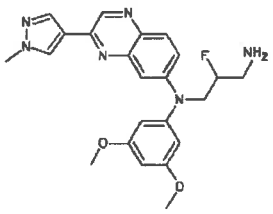
L'intermedio 10 (365 mg, 0,75 mmol) in 3,5-dimetilpiperidina (5 ml) è stato scaldato a 80°C per una notte. Quindi, 5 ml di 3,5-dimetilpiperidina sono stati aggiunti alla soluzione e scaldati a 80°C per 5 ore. La soluzione è stata fatta evaporare a secchezza, quindi il residuo è stato versato in H_2O ed estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare. Il residuo (853 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,1%, DCM al 99%, MeOH all'1% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed i solventi sono stati fatti evaporare a dare 41,8 mg (11%) della frazione I e 115,7 mg (31%) di composto 39. p.f. = 80°C (Kofler) (gomma). La frazione I è stata disciolta in alcol isopropilico. La miscela è stata agitata a 0°C, quindi 67 µl (4 eq) di HCl in alcol isopropilico 5N sono stati aggiunti goccia a goccia alla miscela. È stato aggiunto etere dietilico alla soluzione ed è stato agitato a 0°C per 1 ora. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 38,3 mg (10%) di composto 40 p.f. = 80°C (Kofler)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

(gomma).

Esempio B31

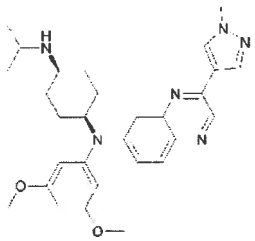
Preparazione del composto 41



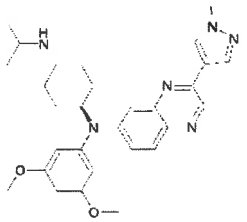
Una miscela dell'intermedio 37 (0,22 g, 0,39 mmol), monoidrato di idrazina (0,085 ml, 2,72 mmol) in EtOH (5 ml) è stata scaldata a 80°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,250 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,120 g, 70%) è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,110 g (65%) di composto 41. p.f. = 168°C (Kofler); 169°C (DSC).

Esempio B32

Preparazione del composto 33



e del composto 43



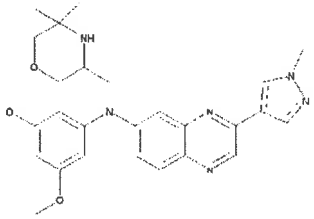
Intermedio 31 (270 mg, 0,59 mmol), triacetossiboroidruro di sodio (312 mg, 1,48 mmol) ed isopropilammina (100 µl, 1,2 mmol) in CH_3CN (6 ml)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

sono stati agitati a temperatura ambiente per 24 ore. Isopropilammina (500 µl, 5,8 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore, quindi triacetossiboroidruro di sodio (312 mg, 1,5 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata per 24 ore. É stata aggiunta una soluzione acquosa di K_2CO_3 al 10%. La miscela di reazione è stata estratta due volte con DCM, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare. Il residuo (437 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 113 mg (38%) di composto 33 e 42 mg (14%) di composto 43.

Esempio B33

Preparazione del composto 604

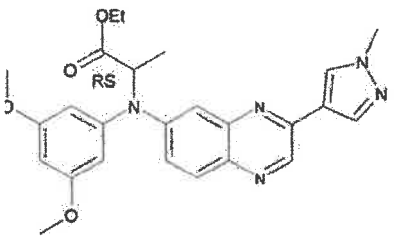


N,N-diisopropiletilammina (0,86 ml; 5,2 mmol) e trietilammina (0,73 ml; 5,2 mmol) sono state aggiunte ad una soluzione dell'intermedio 73 (0,6 g; 0,87 mmol) in metanolo (7,5 ml).

La reazione è stata agitata a 80°C per 15 ore, raffreddata a temperatura ambiente e diluita con DCM e con acqua. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Sono state raccolte le frazioni pure, il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,25 g, 59%) è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto, a dare 215 mg (51%) di composto 604. p.f.: 157°C (DSC)

Esempio B34

Preparazione del composto 605

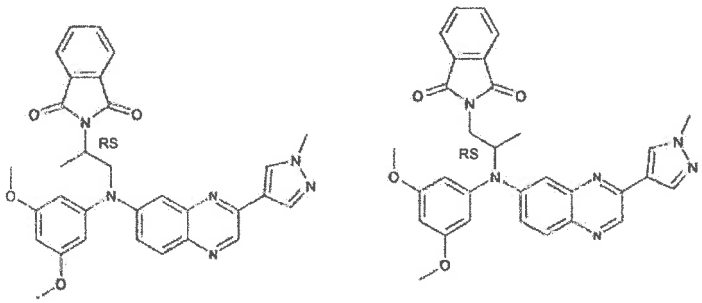


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

NaH (1,1 g; 27,7 mmol) è stato aggiunto a porzioni a N,N-dimetilformammide (100 ml), dopo pochi minuti è stato aggiunto l'intermedio 3 (5 g; 13,8 mmol) a porzioni a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 30 minuti. Quindi, una soluzione di 2-bromopropionato di etile (3,6 ml; 27,7 mmol) in N,N-dimetilformammide (7 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente ed agitata per 3 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (7,51 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate dando 5,3 g (84%) di composto 605.

Esempio B35

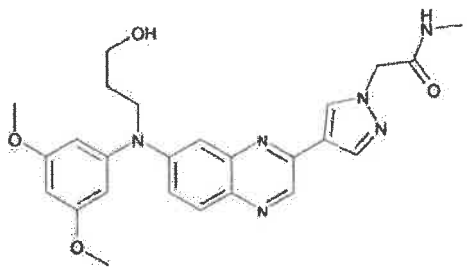
Preparazione di un composto 607 (miscela di enantiomeri)



Una soluzione dell'intermedio 74 (8 g; 16,08 mmol) e ftalimmide di potassio (6 g; 32,16 mmol) in CH_3CN (110 ml) è stata scaldata a 120°C per 2 ore utilizzando microonde in modalità singola. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua e DCM. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 7,4 g di composto 607 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio B36

Preparazione del composto 313



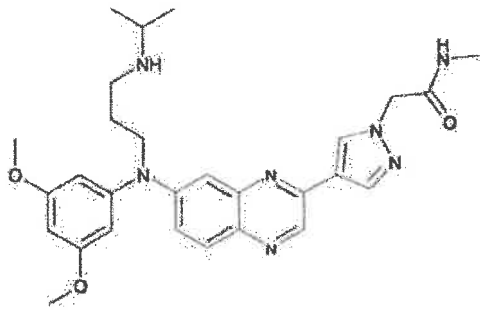
Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (7,7 ml; 7,7 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 76

Marco Giovanni-Mari
USBM - CPI-090

(3,5 g; 5,9 mmol) in THF (75 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10% e lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (4,4 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 2,62 g (93%) di composto 313. p.f.: 176°C (DSC).

Esempio B37

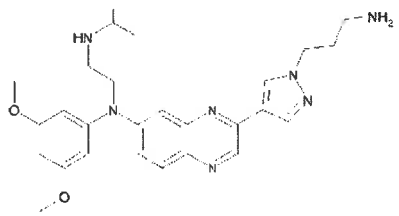
Preparazione del composto 615



Una miscela dell'intermedio 77 (2 g; 3,6 mmol) ed isopropilammina (1,55 g; 18 mmol) in acetonitrile (30 ml) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione di $NaHCO_3$, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (2,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,85 g) è stato cristallizzato da etere dietilico, il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,76 g (41%) di composto 615. p.f.: 134°C (DSC)

Esempio B38

Preparazione del composto 616



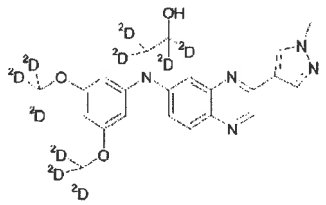
Acido trifluoroacetico (6,5 ml; 84,8 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 82 in DCM (50 ml) a 10°C. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata concentrata, il residuo è stato ripreso con DCM, lavato con K_2CO_3 al

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

10%. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,65 g (65%) di composto 616. p.f.: 170°C (Kofler)

Esempio B39

Preparazione del composto 617



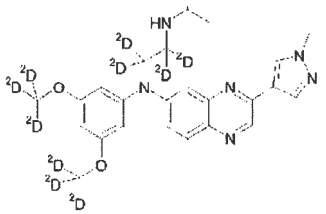
Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (1,82 ml, 1,8 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 85 (0,88 g, 1,65 mmol) in THF (20 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata resa basica con K_2CO_3 al 10%, lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza.

Il residuo (0,68 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,54 g) è stato cristallizzato da etere dietilico.

Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,444 g (65%) di composto 617. p.f.: 149°C (DSC)

Esempio B40

Preparazione del composto 618



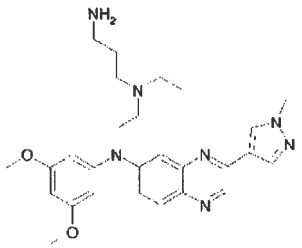
Una miscela dell'intermedio 86 (0,446 g; 0,91 mmol) ed isopropilammina (6,2 ml; 72,3 mmol) in acetonitrile (14 ml) è stata scaldata a 140°C in un recipiente sigillato per 1 ora utilizzando microonde in modalità singola. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione di $NaHCO_3$, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,423 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,3 g) è stato cristallizzato da etere dietilico, il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,21 g (52%) di composto 618. p.f.:

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

139°C (DSC).

Esempio B41

Preparazione del composto 619



come sale con HCl

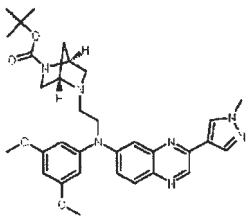
Una miscela dell'intermedio 87 (1,26 g; 0,99 mmol), monoidrato di idrazina (0,22 ml; 7,0 mmol) in EtOH (20 ml) è stata agitata a 80°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza.

Il residuo (0,566 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,2%, DCM all'88%, MeOH al 12%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,385 g, 77%) è stato disciolto in alcol isopropilico. La miscela di reazione è stata agitata a 0°C quindi 0,6 ml di HCl in alcol isopropilico 5N sono stati aggiunti goccia a goccia alla soluzione. È stato aggiunto etere dietilico alla soluzione ed è stato agitato a 0°C per 1 ora.

Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,42 g (69%) di composto 619. p.f.: 210°C (Kofler)

Esempio B42

a) Preparazione del composto 620



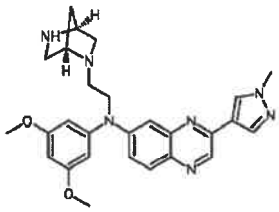
Una miscela di intermedio 10 (1,4 g; 2,9 mmol), (1S,4S)-(-)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]eptan-2-carbossilato di tert-butile (0,69 g; 3,5 mmol) e K_2CO_3 (0,8 g; 5,8 mmol) in CH_3CN (20 ml) è stata agitata a 80°C per 48 ore.

La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (1,6 g)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,74 g) è stato purificato con cromatografia a fluido supercritico (ammino 6 µm, 150 x 21,1 mm; fase mobile CO_2 al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,6 g, 36%) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione, essiccato sottovuoto a dare 0,444 g (26%) di composto 620. p.f.: 114°C (Kofler)

B) Preparazione del composto 621

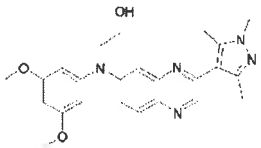


come sale con HCl

Una soluzione di HCl 5N in i-PrOH (0,48 ml, 2,4 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di composto 620 (0,35 g, 0,6 mmol) in CH_3OH (10 ml) a 5°C e la miscela è stata quindi agitata per 3 giorni a temperatura ambiente. È stato aggiunto etere dietilico ed il precipitato è stato separato per filtrazione, è stato essiccato sottovuoto a dare 0,33 g (94%) del composto 621. p.f.: >260°C (Kofler)

Esempio B43

Preparazione del composto 622

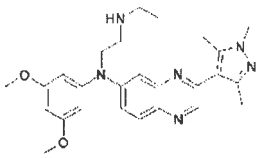


Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (1,1 ml; 1,1 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 88 (0,43 g; 0,79 mmol) in THF (6 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con acqua e CH_3CN ed essiccato a dare 0,13 g (40%) di composto 622. p.f.: 190°C (Kofler)

Esempio B44

Preparazione del composto 623

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

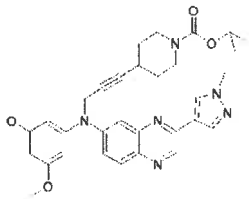


come sale con HCl

Una miscela dell'intermedio 89 (0,26 g; 0,43 mmol) ed isopropilammina (5 ml) in acetonitrile (2 ml) è stata scaldata a 90°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,28 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,4%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,156 g, 77%) è stato disciolto in CH_3CN. É stato aggiunto HCl 5N in alcol isopropilico goccia a goccia alla soluzione. Il solvente è stato fatto evaporare, essiccato sottovuoto a dare 0,162 g (70%) di composto 623. p.f.: 133°C (Kofler)

Esempio B45

Preparazione del composto 630



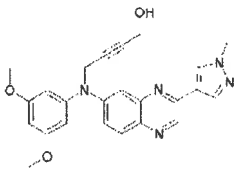
NaH (0,54 g; 13,3 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 3 (2,4 g; 6,66 mmol) in N,N-dimetilformammide (36 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 30 minuti.

Quindi l'intermedio 91 (2,2 ml; 10 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (4,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98,5%, MeOH 1,5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,793 g (21%) di composto 630. p.f.: 67°C (Kofler).

Esempio B46

Preparazione del composto 632

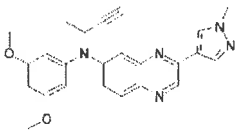
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



Acido trifluoroacetico (0,073 ml; 0,25 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione dell'intermedio 92 (0,135 g; 0,25 mmol) in THF (5 ml). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio; è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,151 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOHSiOH, 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile, gradiente da eptano al 70%, MeOH al 2%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc all'80%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,04 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,033 g (31%) di composto 632. p.f.: 156°C (DSC)

Esempio B47

Preparazione del composto 638



NaH (0,65 g; 16,6 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 3 (3 g; 8,3 mmol) in N,N-dimetilformammide (25 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 30 minuti.

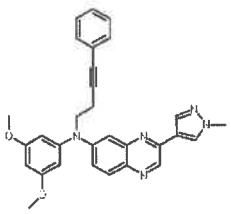
Quindi, 3-cloro-3-metil-1-butino (1,2 g; 10,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia sotto un flusso di N_2.

La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (fase mobile gradiente da eptano al 71%, MeOH all'1%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc all'80%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,152 g (4%) di composto 638 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Esempio B47A

Preparazione del composto 919

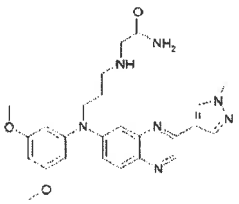
Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090



Idruro di sodio (0,24 g; 6,1 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (1,1 g; 3 mmol) in DMF (10 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 30 minuti. Quindi una soluzione di (4-cloro-2-butin-1-il)-benzene (1 g; 6,1 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 300 g, fase mobile: NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a dare 0,66 g di residuo che è stato quindi purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (5 µm, fase mobile, CO_2 al 60%, miscela di MeOH/iPrOH 50/50 v/v al 40%). Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a dare 282 mg (19%) di composto 919. Questa frazione è stata cristallizzata da Et_2O a dare 143 mg di composto 919 (p.f. = 130°C).

Esempio B48

Preparazione del composto 641

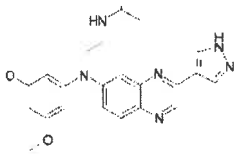


Una miscela dell'intermedio 17a (0,3 g; 0,6 mmol), glicinammide cloridrato (0,2 g; 1,8 mmol), ioduro di potassio (0,1 g; 0,6 mmol), carbonato di sodio (0,32 g; 3,0 mmol) in 1-BuOH (12 ml) è stata agitata a 85°C per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,28 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,9%, DCM al 91%, MeOH al 9%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,100 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,081 g (28%) di composto 641. p.f.: 155°C (DSC).

Esempio B49

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

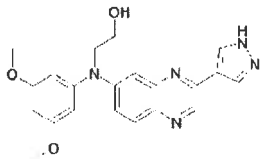
Preparazione del composto 137



Una miscela dell'intermedio 93 (12,8 g; 23,4 mmol) ed isopropilammina (61 ml; 500 mmol) in acetonitrile (500 ml) è stata scaldata a 100°C in un recipiente sigillato per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato su gel di silice e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (13 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 20-40 µm, 1000 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 8 g (55%) della base libera che è stata convertita nel suo sale con HCl come composto 137.

Esempio B50

Preparazione del composto 2

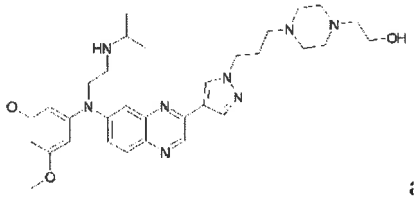


Una soluzione di fluoruro di tetrabutilammonio 1M in THF (30,3 ml; 30,3 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 94 (10,2 g; 20,2 mmol) in THF (70 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 al 10% ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 5,9 g (75%) di composto 2. p.f.: 169°C (DSC).

Esempio B51

Preparazione del composto 644



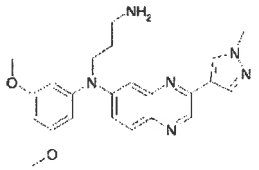
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

come sale con HCl

Una miscela dell'intermedio 100 (0,09 g; 0,14 mmol) e K_2CO_3 (0,058 g; 0,42 mmol) in MeOH (1,1 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (0,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo è stato disciolto in EtOH/CH_3CN ed acidificato con HCl/i-PrOH 5N. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,053 g (46%) di composto 644 come cloridrato.

Esempio B52

Preparazione alternativa del composto 93

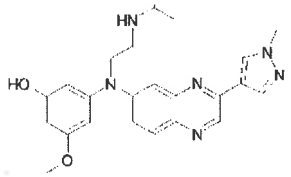


L'intermedio 3 (10 g; 27,7 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di idrossido di potassio (27,4 g; 415 mmol), bromuro di tetrabutilammonio (1,34 g; 4,0 mmol) in (280 ml) ed acqua (3 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 50°C per 30 minuti, quindi 3-bromopropilammina cloridrato (9,7 g; 44,3 mmol) è stata aggiunta a porzioni ed agitata a 50°C per 2 ore.

La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (20 g) è stato purificato mediante cromatografia (SiOH irregolare 20-45 µm, 1000 g; fase mobile NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 10,5 g (90%) di composto 93. p.f.: 178°C (DSC)

Esempio B53

Preparazione del composto 645



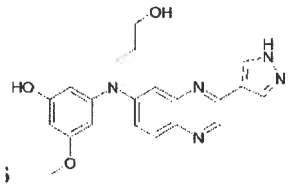
Una soluzione di HCl 5N in i-PrOH (2,5 ml; 12,5 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio 105 (0,8 g, 1,54 mmol) in

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

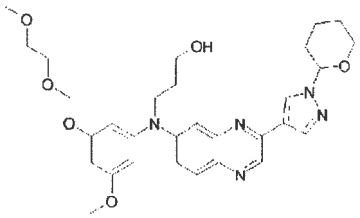
CH_3OH (25 ml) a 10°C e quindi la miscela è stata agitata per 18 ore a temperatura ambiente. Il precipitato rosso è stato filtrato, risciacquato con etere dietilico ed essiccato. Il precipitato è stato ripreso con DCM e lavato con una soluzione di NaOH 1M. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 0,22 g (34%) di composto 645. p.f.: 188°C (DSC)

Esempio B54

Preparazione del composto 646



Una soluzione di HCl 5N in i-PrOH (1,1 ml; 5,7 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio

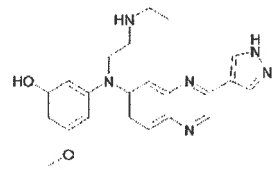


(0,8 g; 1,4 mmol) (preparato secondo la procedura descritta per l'intermedio 103 in A42a-c) in CH_3OH (20 ml) a 10°C e quindi la miscela è stata agitata per 18 ore. La miscela di reazione è stata ripresa con DCM e lavata con una soluzione di idrossido di sodio 1M, lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (1,3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 93%, MeOH al 7% a NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%).

Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico, il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 0,11 g (19%) di composto 646. p.f.: 125°C (Kofler)

Esempio B55

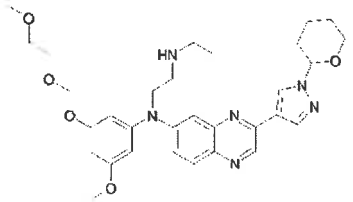
Preparazione del composto 647



Marco Giovanni Mari
USBM-CP1-090

come sale con HCl

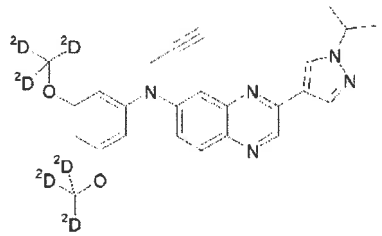
Una soluzione di HCl 5N in i-PrOH (0,7 ml; 3,4 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione dell'intermedio



(0,5 g; 0,8 mmol) (preparato secondo la procedura descritta per l'intermedio 105 in A42e) in CH_3OH (20 ml) a 10°C e quindi la miscela è stata agitata per 18 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza ed il residuo è stato ripreso con DCM e reso basico con una soluzione di idrossido di sodio 1N. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico e 1 ml di HCl 3N. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,2 g (49%) di composto 647. p.f.: 133°C (Kofler)

Esempio B56

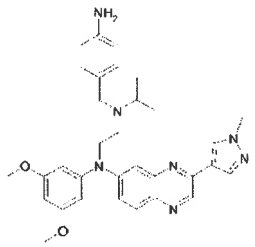
Preparazione del composto 655



K_2CO_3 (0,38 g; 2,7 mmol) è stato aggiunto all'intermedio 109 (1,4 g; 2,7 mmol) in MeOH (40 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 1,2 g di composto 655.

Esempio B57

Preparazione del composto 658



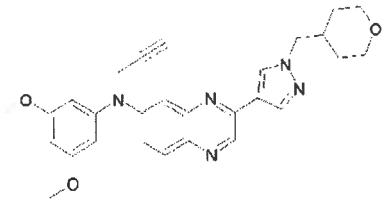
L'intermedio 110 (0,4 g; 0,67 mmol) è stato idrogenato a temperatura ambiente in MeOH (20 ml) con nichel Raney (0,4 g; 6,88 mmol) come

Marco Giovanni Mari
USBM GPI 090

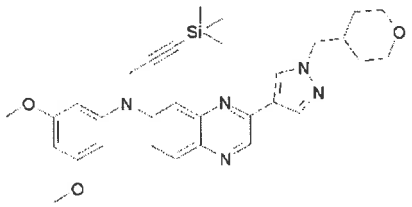
catalizzatore in un recipiente sotto pressione (3 bar). Dopo 5 ore il catalizzatore è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite® ed il filtrato è stato concentrato sottovuoto fino a secchezza. Il residuo (0,32 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo (0,19 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,16 g (42%) di composto 658. p.f.: 152°C (DSC).

Esempio B58

Preparazione del composto 659



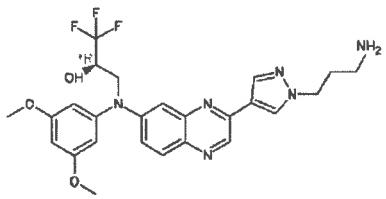
K_2CO_3 (0,17 g, 1,19 mmol) è stato aggiunto all'intermedio 111



(0,66 g, 1,19 mmol) (preparato secondo la procedura descritta in A44 a partire dall'intermedio 112) in MeOH (20 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da CH_3CN ed etere dietilico, il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,25 g (44%) di composto 659. p.f.: 106°C (DSC).

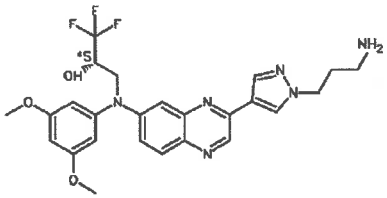
Esempio B59

Preparazione dei composti 660 e 661



composto 660

e



composto 661

NaH (0,19 g; 4,7 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 118 (0,95 g; 2,4 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 ml). La miscela di reazione

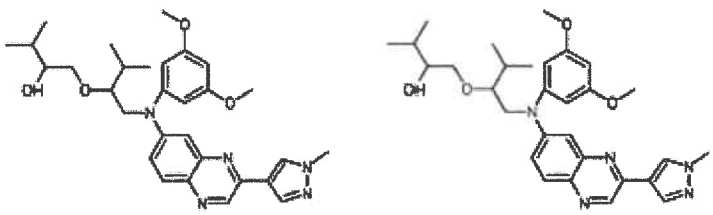
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

è stata agitata a 5°C per 1 ora.

Quindi, 1,2-epossi-3,3,3-trifluoropropano (0,4 ml; 4,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente, agitata per 18 ore e per 3 ore a 60°C. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (1,44 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 20-45 µm, 450 g, fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1%, DCM all'88%, MeOH al 12%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a dare 1,44 g di residuo. Gli enantiomeri sono stati separati mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 al 55%, MeOH al 45%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo enantiomero eluito (0,15 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,11 g (9%) di composto 660 (R*, p.f. = 154°C (DSC)). Il secondo enantiomero eluito (0,15 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,116 g (10%) di composto 661 (S*, p.f. = 151°C (DSC)).

Esempio B59A

Preparazione dei composti 926 (base libera) e 892 (sale con HCl)



Composto 926 e composto 892 come sale con HCl

La seguente reazione è stata condotta due volte:

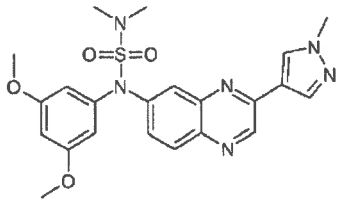
Idruro di sodio (2,0 g, 49,8 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 3 (9 g, 24,9 mmol) in DMF (140 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi 1,2-epossi-3-metilbutano (5,3 ml, 49,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi agitata a 80°C per 3 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a dare un olio marrone. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-45 µm, fase mobile (NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97,5%, MeOH al 2,5%). La frazione desiderata del prodotto è stata raccolta e fatta evaporare a dare 1,2 g (11%)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

di composto 389 e 3,36 g (25%) di composto 926. Quest'ultima frazione è stata ripurificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-45 µm 450 g, fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). La frazione del prodotto è stata raccolta e fatta evaporare a dare 1,1 g (8%) di composto 926. Una frazione (300 mg) è stata convertita nel sale con HCl in MeOH. Il solido è stato filtrato, lavato con Et_2O ed essiccato a dare 159 mg di una polvere rossa del composto 892.

Esempio B60

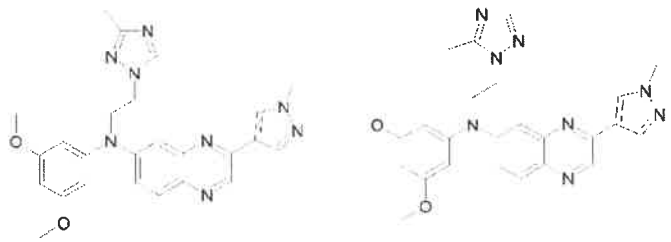
Preparazione del composto 664



NaH (0,11 g; 2,8 mmol) è stato aggiunto a porzioni all'intermedio 3 (0,5 g; 1,4 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora. Quindi dimetilsulfamoilcloruro (0,3 ml; 2,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stata lasciata scaldare fino a temperatura ambiente ed agitata per 6 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm, fase mobile gradiente da DCM al 100%, NH_4OH allo 0,4%, a DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare. Il residuo (0,05 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,046 g (7%) di composto 664. p.f.: 80°C (Kofler).

Esempio B61

Preparazione dei composti 667 e 668



composto 667 e composto 668

Una soluzione dell'intermedio 10 (1 g; 2 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazolo (0,35 g, 4,2 mmol) e K_2CO_3 (0,72 g; 5,2 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

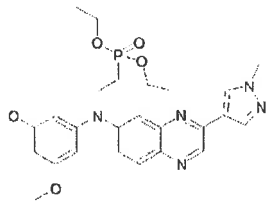
(35 ml) è stata agitata a 135°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con EtOAc e con acqua. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (1,8 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare.

Il residuo (0,72 g) è stato separato mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 al 50%, isopropanolo al 50%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo prodotto è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,25 g (26%) di composto 667. p.f.: 181°C (DSC).

Il secondo prodotto è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,27 g (28%) di composto 668. p.f.: 137°C (DSC).

Esempio B62

Preparazione del composto 669



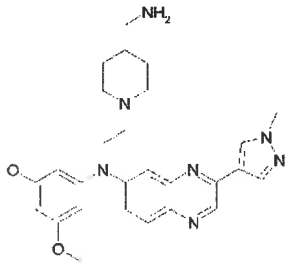
L'esperimento è stato eseguito 6 volte sulle seguenti quantità.

Una miscela dell'intermedio 3 (0,5 g; 1,4 mmol), dietil(vinil)fosfonato (0,5 ml; 3 mmol) e tri-N-butilfosfina (0,035 ml; 0,1 mmol) in CH_3CN (2 ml) è stata agitata a 140°C per 15 ore in una provetta sigillata. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con DCM e con acqua. Gli strati organici sono stati separati, combinati, essiccati ($MgSO_4$), filtrati e fatti evaporare fino a secchezza. Il residuo (7 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 95%, iPrOH al 5%). Sono state raccolte le frazioni pure, il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (3,1 g) è stato cristallizzato da CH_3CN ed etere dietilico, il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,88 g (21%) di composto 669. p.f.: 122°C (DSC).

Esempio B63

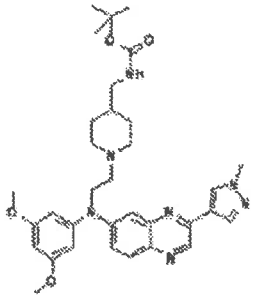
Preparazione del composto 693

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



come sale con HCl

Acido trifluoroacetico (7 ml; 94,7 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di

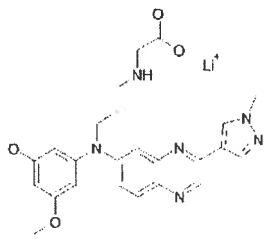


secondo un protocollo come descritto in B3B (1,2 g; 2 mmol) in DCM (60 ml). Quindi la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio e resa basica con NH_4OH. Il prodotto è stato estratto con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico ed il precipitato è stato separato per filtrazione.

Il precipitato è stato disciolto in alcol isopropilico ed agitato a 0°C, quindi 0,8 ml di HCl i-PrOH 5N sono stati aggiunti goccia a goccia. È stato aggiunto etere dietilico e la soluzione è stata agitata a 0°C per 1 ora. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,48 g (35%) di composto 693. p.f.: 151°C (DSC).

Esempio B64

Preparazione del composto 846



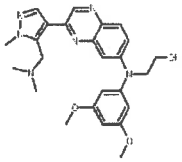
Idrossido di litio monoidrato (0,085 g; 2,0 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 142 (0,72 g; 1,4 mmol) in THF (20 ml) e H_2O (6 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 70°C per 24 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

secchezza. Il residuo è stato ripreso con etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto, a dare 0,577 g (88%) di composto 846. p.f.: 170°C (Kofler)

Esempio B65

Preparazione del composto 763



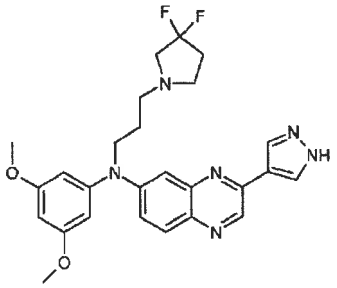
Reazione condotta in un dispositivo a microonde (Biotage) in una provetta sigillata.

Intermedio 88a (198,6 mg, 0,552 mmol), intermedio 131 (520 mg, 1,21 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (31,89 mg, 0,028 mmol) in toluene (2,6 ml) sono stati agitati a 160°C per 40 minuti. Toluene (2,6 ml) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a 160°C per 40 minuti. È stata aggiunta acqua e la miscela di reazione è stata estratta con AcOEt. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed essiccato a dare un olio giallo. Quest'olio è stato cristallizzato da CH_3CN. I cristalli sono stati essiccati (temperatura ambiente) a dare il composto 763 come polvere gialla. p.f.: 176°C.

C. Reazioni di conversione

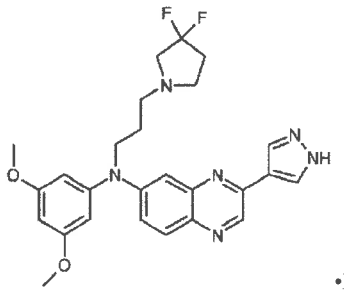
Conversione 1

Preparazione del composto 44a



e del composto 44.

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

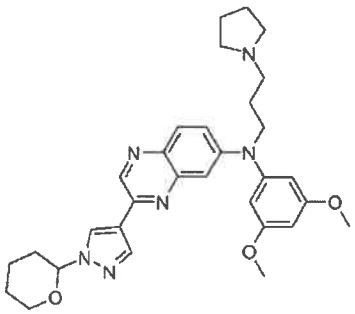


•HCl

HCl (5,53 ml; 27,65 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 6 (3,2 g; 5,53 mmol) in CH_3OH (70 ml) e scaldata a 60°C per 8 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O, resa basica con K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%, NH_4OH allo 0,1%). La frazione desiderata è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare. Il composto 44a 1,95 g (71%) è stato disciolto in alcol diisopropilico e HCl (da 5 a 6N in alcol) (3 ml), agitato per 30 minuti e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 1,537 g (47%) di composto 44. p.f. = 215,29°C (DSC).

Conversione 2

Preparazione del composto 45



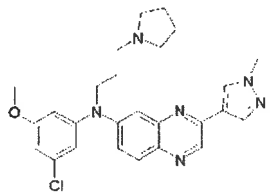
Il composto 9 (3,02 g; 5,95 mmol) in pirrolidina (50 ml) è stato scaldato a 70°C per 2 ore.

La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare a secchezza. Il residuo è stato versato in H_2O ed estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo (4,04 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 90 g; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%/MeOH al 10%/NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 1,83 g (57%) di composto 45.

Conversione 2A

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

Preparazione del composto 344

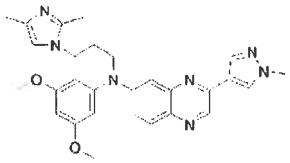


come sale con HCl

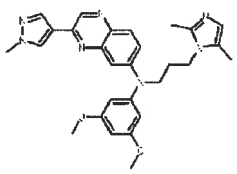
Una soluzione di composto 310 (0,93 g; 2,1 mmol), pirrolidina (0,52 ml; 6,4 ml), K_2CO_3 (0,3 g; 2,2 mmol) in CH_3CN (50 ml) è stata agitata a 80°C per 24 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua e ghiaccio ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,9 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 5 µm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,3%, DCM all'87%, MeOH al 13%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,52 g) è stato disciolto in MeOH e convertito nel sale cloridrato con HCl/2-propanolo. É stato aggiunto Et_2O ed il precipitato è stato agitato per 30 minuti, separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,55 g (47%) di composto 344. p.f.: 162°C (DSC)

Conversione 2B

Preparazione dei composti 692 e 563



come sale con HCl



come sale con HCl

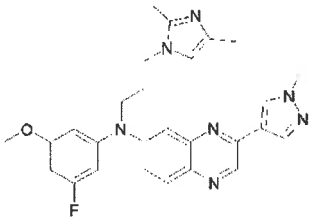
NaH (0,13 g; 3,3 mmol) è stato aggiunto a porzioni a 2,4-dimetilimidazolo (0,3 g; 3 mmol) in N,N-dimetilformammide (25 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 30 minuti, quindi il composto 236 (1 g; 2,4 mmol) è stato aggiunto a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio. Lo strato organico è stato separato e lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (1,8 g) è stato purificato

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale (ammino 6 µm; fase mobile isopropilammina allo 0,3%, MeOH al 15%, CO_2 all'85%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. La prima frazione (0,44 g) è stata ulteriormente purificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 5 µm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,4%, DCM al 96%, MeOH al 4% a NH_4OH all'1,5%, DCM all'85%, MeOH al 15%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate.

Il residuo (0,38 g) è stato disciolto in acetone, quindi HCl 4N in diossano è stato aggiunto goccia a goccia. È stato aggiunto etere dietilico ed il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,39 g (27%) di composto 692. p.f.: 157°C (DSC).

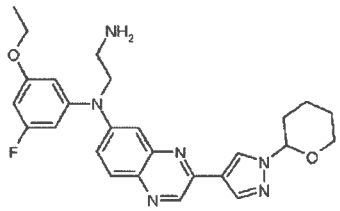
La seconda frazione è stata disciolta in CH_3CN, quindi HCl 4N in diossano è stato aggiunto goccia a goccia. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,11 g (8%) di composto 563. p.f.: 201°C (DSC).



può essere preparato secondo il suddetto protocollo.

Conversione 3

Preparazione del composto 46

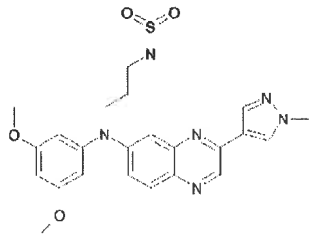


Monoidrato di idrazina (0,15 ml; 4,8 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 47 (0,420 g; 0,7 mmol) in EtOH (20 ml). La miscela è stata scaldata a 80°C per 24 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, fatta evaporare ed il residuo è stato versato in acqua. Lo strato organico è stato estratto con DCM, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0%, DCM al 100%, MeOH allo 0% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza, a dare 56 mg (71%) di composto 46.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Conversione 4

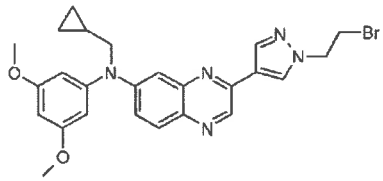
Preparazione del composto 48



Cloruro di metansolfonile (0,093 ml, 1,2 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 93 (250 mg, 0,6 mmol) e Et_3N (0,25 ml, 1,8 mmol) in DCM (10 ml) a 5°C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 118 mg (40%) di composto 48. p.f. = 189°C (DSC).

Conversione 5

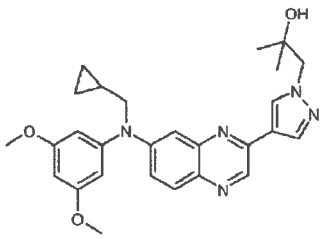
a) Preparazione del composto 50



NaH (44,8 mg, 1,12 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 17 (0,3 g, 0,75 mmol) in DMF (5 ml) a 5°C sotto N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, quindi è stato aggiunto 1,2-dibromoetano (0,194 ml, 2,24 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore, quindi versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza, a dare 0,236 g (63%) di composto 50.

b) Preparazione del composto 52

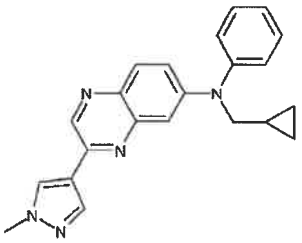
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090



Composto 17 (214mg; 0,53 mmol), 1-cloro-2-metil-2-propanolo (0,13 ml; 1,28 mmol), K_2CO_3 (147mg; 1,1 mmol) in DMF (9 ml) sono stati scaldati a 120°C per 72 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza.

Il residuo (277 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state raccolte ed fatte evaporare a secchezza. Il residuo (226 mg) è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 178 mg (90%) di composto 52. p.f. = 159°C(DSC).

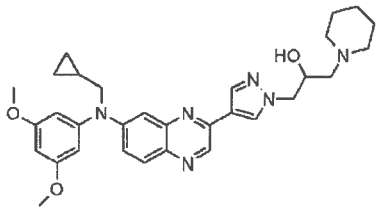
c) Preparazione del composto 53



Una miscela del composto 54 (130 mg; 0,38 mmol), iodometano (23,7 µl; 0,38 mmol) e K_2CO_3 (105,3 mg; 0,76 mmol) in CH_3CN (10 ml) è stata fatta rifluire per una notte. Altri iodometano (23,7 µl; 0,38 mmol) e K_2CO_3 (105,3 mg; 0,76 mmol) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata portata a riflusso per altre 8 ore. La miscela di reazione è stata versata su acqua ed il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), separato per filtrazione ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato in etere dietilico, filtrato ed essiccato, a dare 29 mg (21%) di composto 53.

d) Preparazione del composto 55

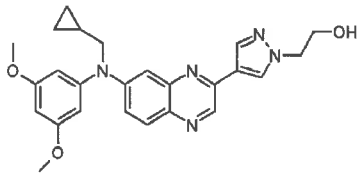
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090



NaH (0,59 g, 1,495 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 17 (0,3 g, 0,75 mmol) in DMF (6 ml). La miscela è stata agitata a 0°C per 1 ora, quindi è stata aggiunta 1-(2-ossiranilmetil)piperidina (0,316 mg, 2,24 mmol). La miscela risultante è stata agitata a 5°C per 1 ora ed a 90°C per una notte. La miscela è stata versata in acqua ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,7%, DCM al 93%, MeOH al 7%).

Sono state raccolte le frazioni pure ed il solvente è stato fatto evaporare. Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,045 g (11%) di composto 55.

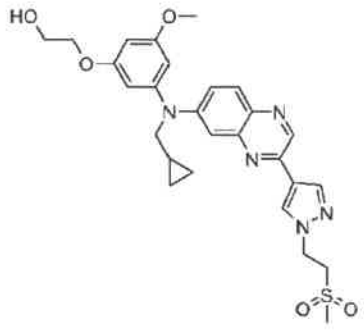
e) Preparazione del composto 56



NaH (179,3 mg, 4,5 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 17 (1,5 g, 3,7 mmol) in DMF (20 ml). La miscela è stata agitata a 0°C per 1 ora, quindi è stato aggiunto (2-bromoetossi)-tert-butildimetilsilano (0,96 ml, 04,5 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela è stata versata in acqua ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato fino a secchezza a dare 2,1 g di un residuo grezzo. Fluoruro di tetrabutilammonio (3,75 ml, soluzione 1M in THF, 3,75 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione del suddetto residuo in THF (25 ml) a temperatura ambiente ed agitato a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 ed estratta mediante EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 50 g; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%, NH_4OH allo 0,1%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 1,3 g (77%) di composto 56 che è stato triturato con Et_2O, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C a dare 1,22 g (73%) di composto 56. p.f. = 147,5°C (DSC).

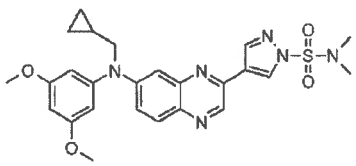
f) Preparazione del composto 57

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090



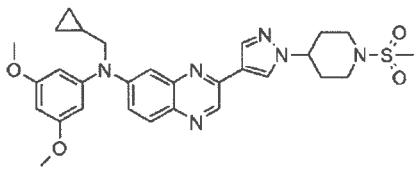
Composto 16 (0,02 g, 0,046 mmol), metilvinilsolfone (33 µl, 0,4 mmol), Et_3N (15,5 ml, 0,11 mmol) in CH_3OH (2 ml) sono stati scaldati a 120°C con irradiazione di microonde per 30 minuti. La miscela è stata fatta evaporare a secchezza e purificata mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH allo 0,5%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 22,3 mg (90%) di composto 57. p.f. = 80°C (Kofler).

g) Preparazione del composto 58



Dimetilsulfamoilcloruro (0,06 ml, 0,56 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 17 (0,15 g, 0,37 mmol), 4-metilamminopiridina (0,0045 g, 0,037 mmol), Et_3N (0,104 ml, 0,75 mmol) in DCM (5 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi per una notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il composto è stato cristallizzato da etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,065 g (34%) di composto 58. p.f. = 163°C (DSC).

h) Preparazione del composto 59

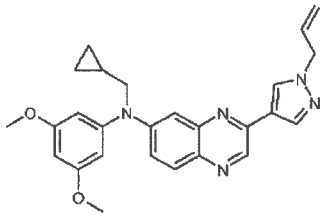


Il composto 60 (preparato secondo la reazione di conversione 7 dal composto 127) (0,073 g, 0,15 mmol) è stato disciolto in DCM (5 ml), è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (0,037 ml, 0,23 mmol). A questa soluzione, è stato aggiunto cloruro di metansolfonile (0,035 ml, 0,23 mmol)

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

goccia a goccia a 0°C e la miscela è stata agitata per una notte. Acqua e DCM sono stati aggiunti. La fase organica è stata estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato. Il residuo (0,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,089 g) è stato cristallizzato da DIPE. Il precipitato è stato filtrato, essiccato sottovuoto, a dare 0,04 g (47%) di composto 59. p.f. = 200°C (Kofler).

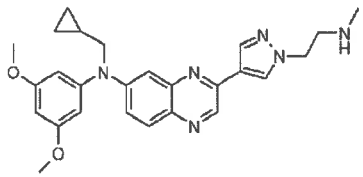
i) Preparazione del composto 51



NaH (0,25 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 17 (0,125 mmol) in DMF (4 ml). La miscela è stata agitata a 5°C per 30 minuti, quindi è stato aggiunto allilbromuro (0,19 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata versata in acqua ed il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con acqua, con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza, a dare 60 mg (100%) di composto 51.

Conversione 6

Preparazione del composto 61

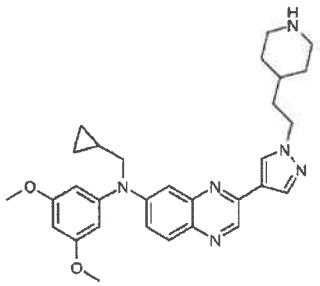


Composto 50 (0,319 g, 0,63 mmol), K_2CO_3 (0,347 g, 2,51 mmol), metilammina in THF 2M (0,94 ml, 1,88 mmol) in CH_3CN (25 ml) sono stati scaldati a 80°C per 15 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 95%, MeOH al 5% a NH_4OH allo 0,2%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il prodotto è stato cristallizzato con DIPE e pentano, filtrato ed essiccato, a dare 157 mg (55%) di composto 61. p.f. = 103°C (DSC).

Conversione 7

Preparazione del composto 62

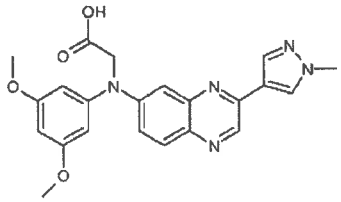
Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090



Composto 63 (0,280 g, 0,46 mmol), HCl 3N (4 ml) e diossano (4 ml) sono stati scaldati a 60°C per 5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in H_2O e resa basica con K_2CO_3. Il prodotto è stato estratto con EtOAc, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato con DIPE ed etere dietilico, filtrato ed essiccato, a dare 100 mg (43%) di composto 62. p.f. = 221°C (DSC).

Conversione 8

Preparazione del composto 64

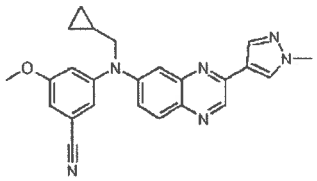


Idrossido di litio monoidrato (43 mg; 1,0 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 65 (230 mg; 0,5 mmol) in THF (5 ml) e H_2O (2 ml) a temperatura ambiente.

La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato ripreso con acqua e la miscela è stata acidificata con HCl 3N. Dopo agitazione, il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato sottovuoto, a dare 0,206 g (88%) di composto 64.

Conversione 9

Preparazione del composto 66



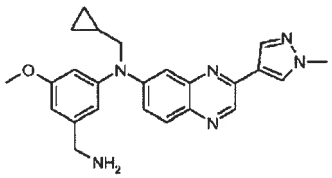
Una miscela di composto 67 (0,245 g, 0,53 mmol), cianuro di zinco (0,093 g, 0,79 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,024 g, 0,026 mmol), zinco (0,017 g, 0,26 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (0,036 g, 0,066 mmol) in N,N-dimetilacetammide (2 ml) è stata scaldata a 140°C per 1 ora con irradiazione di microonde. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione

Marco Giovanni Mari
USBM RCPI-090

salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,27 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 94%, MeOH al 6%). Sono state raccolte le frazioni pure ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,2 g, 92%) è stato cristallizzato da DIPE. Il precipitato è stato filtrato, essiccato sottovuoto, a dare 0,046 g (21%) di composto 66. p.f. = 143°C.

Conversione 10

Preparazione del composto 68



come sale con HCl

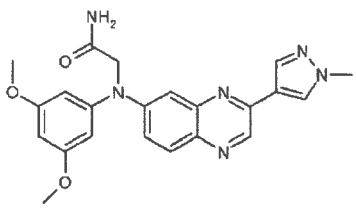
Una soluzione di composto 66 (0,1 g, 0,24 mmol) e nichel (0,1 g, 1,70 mmol) in ammoniaca e MeOH (4 ml di una soluzione 7N) è stata idrogenata sotto 2 atmosfere di H_2 per 3 ore a temperatura ambiente, utilizzando nichel come catalizzatore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso Celite, lavato con DCM ed il filtrato è stato concentrato. Il residuo (0,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile gradiente da DCM al 98%, MeOH al 2% a DCM al 94%, MeOH al 6%).

Sono state raccolte le frazioni pure ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,075 g, 74%) è stato disciolto in iPrOH, 0,11 ml di HCl 5N/iPrOH sono stati aggiunti goccia a goccia a 5°C.

Il sale è stato filtrato, lavato con DIPE ed essiccato sotto vuoto a 60°C, a dare 0,032 g (29%) di composto 68.

Conversione 11

Preparazione del composto 69



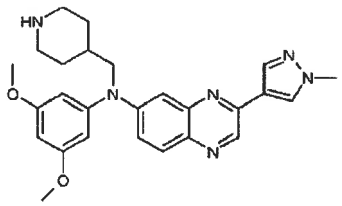
Una miscela di composto 64 (sale di Li) (500 mg, 1,18 mmol), 1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanammina (0,5 ml, 2,35 mmol), N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (365 mg, 2,35 mmol), HOBt (318 mg, 2,35 mmol), Et_3N (0,33 ml, 2,35 mmol) in DMF (80 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (167 mg) è stato triturato da etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a dare 141 mg (29%) di composto 69. p.f. = 264°C (DSC).

Conversione 12

Preparazione del composto 70

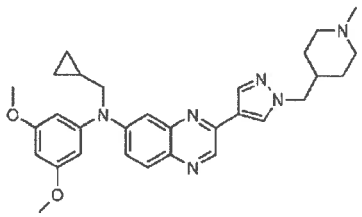


come sale con HCl

HCl (0,496 ml; 2,5 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 71 (277mg; 0,50 mmol) in alcol isopropilico (20 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a 50°C per 4 ore, quindi a 70°C per 4 ore. La miscela è stata versata in H_2O e resa basica con K_2CO_3, quindi estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM all'80%, MeOH al 20%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (110 mg) è stato disciolto in alcol diisopropilico ed è stato aggiunto HCl (0,2 ml di una soluzione in alcol isopropilico da 5 a 6N). La miscela è stata agitata per 30 minuti e fatta evaporare a secchezza. Quindi il residuo è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 110 mg (39%) di composto 70. p.f. = 163°C (DSC).

Conversione 13

Preparazione del composto 72



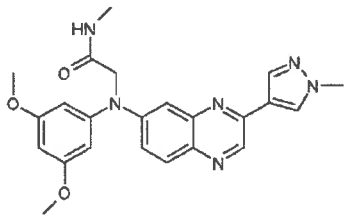
Formaldeide (0,045 ml, 0,60 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di composto 73 (preparato secondo la reazione di conversione 7 dal composto 128) (0,15 g, 0,30 mmol) in MeOH (2 ml) e THF (2 ml) a temperatura ambiente. Quindi è stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (0,028 g, 0,45 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata versata in ghiaccio. Lo strato organico è stato estratto con

Marco Giovanni Mari
USBM ORI 090

DCM, essiccato ($MgSO_4$), separato per filtrazione e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 95%, MeOH al 5% a DCM all'80%, MeOH al 20%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (60 mg, 39%) è stato cristallizzato da DIPE/etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato, essiccato sottovuoto, a dare 0,046 g (30%) di composto 72. p.f. = 120°C (Kofler).

Conversione 14

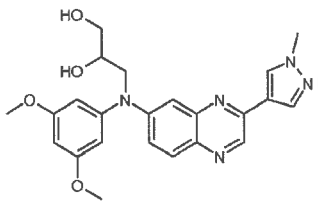
Preparazione del composto 74



Una miscela del composto 64 (0,14 g, 0,33 mmol), cloridrato di metilammina (0,052 g, 1,67 mmol), N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (0,077 g, 0,50 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (0,068 g, 0,50 mmol), trietilammina (0,325 ml, 2,34 mmol) in DCM (14 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Stability 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0%, DCM al 100%, MeOH allo 0% a NH_4OH allo 0,7%, DCM al 93%, MeOH al 7%). La frazione del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,078 g (54%) di composto 74. p.f. = 252-254°C (Kofler).

Conversione 15

Preparazione del composto 75



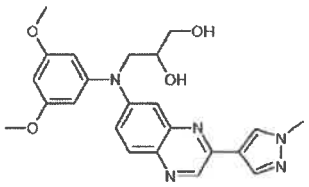
Acido trifluoroacetico (1,07 ml; 14,37 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 76 (2 g; 4,79 mmol) in H_2O (19,5 ml) e diossano (80 ml). La miscela di reazione è stata scaldata a riflusso per 5 ore, versata in H_2O e resa basica con K_2CO_3, estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 35-40

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

µm, 80 g Grace Resolv; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%, NH_4OH allo 0,1%). La frazione del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2,1 g) è stato cristallizzato in Et_2O e CH_3CN, a dare 1,61 g (77%) di composto 75. p.f. = 187°C (DSC).

Conversione 16

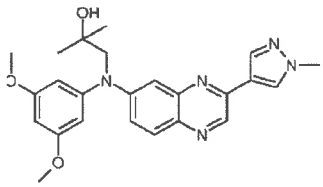
Preparazione del composto 75



A 0°C, permanganato di potassio (0,11 g, 0,7 mol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 121 (0,28 g, 0,0007 mol) in acetone (8 ml)/H_2O (2,5 ml). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore e quindi versata in acqua e ghiaccio. É stato aggiunto DCM e la miscela è stata filtrata attraverso uno strato di Celite. Lo strato organico è stato estratto, essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare a secchezza. Il residuo (200 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Stability 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,1%, DCM all'89%, MeOH all'11%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (100 mg, 33%) è stato cristallizzato da CH_3CN/etere dietilico, a dare 77 mg (25%) di composto 75. p.f. = 186°C (DSC).

Conversione 17

Preparazione del composto 78



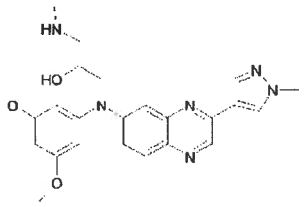
Iodometano (0,5 ml, 8,0 mmol) è stato aggiunto molto lentamente ad una sospensione di Mg (0,196 g, 8,0 mmol) in etere dietilico (2 ml) a temperatura ambiente sotto N_2. Quando il reattivo di Grignard è stato avviato, è stato aggiunto etere dietilico (10 ml) e la reazione è stata agitata per 30 minuti. Questa miscela è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di composto 65 (0,240 g, 0,54 mmol) in THF (12 ml) a temperatura ambiente sotto N_2. La miscela di reazione è stata fatta rifluire per 2 ore, quindi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata versata in H_2O/NH_4Cl ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare un residuo grezzo (0,248 g) che è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico (ciano 6 µm 150 x 21,1 mm; fase mobile, isopropilammina allo 0,3%, MeOH al 7%, CO_2 al

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

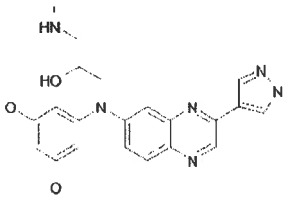
93%). Le frazioni pure sono state fatte evaporare a dare 90 mg di composto 78 che è stato cristallizzato in Et_2O a dare 57 mg (24%) di composto 78. p.f. = 162°C (DSC).

Conversione 18

Preparazione del composto 79a



e del composto 79

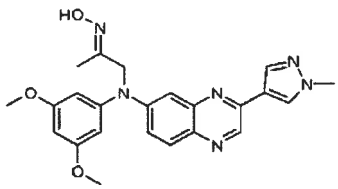


come sale con HCl

Una miscela del composto 76 (0,505 g; 1,21 mmol) e metilammina in THF 2M (6,05 ml, 12,1 mmol) in DMF (8 ml) è stata scaldata a 100°C per 15 ore in un recipiente sigillato, raffreddata a temperatura ambiente e versata in H_2O e K_2CO_3, estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%, NH_4OH allo 0,1%). Le frazioni pure sono state fatte evaporare a dare 0,406 g (75%) di composto 79a che è stato disciolto in alcol diisopropilico. É stato aggiunto HCl (da 5 a 6N). La miscela è stata agitata per 30 minuti, fatta evaporare a secchezza. Quindi il residuo è stato cristallizzato in Et_2O, a dare 0,4 g (62%) di composto 79. p.f. = 224°C (DSC).

Conversione 19

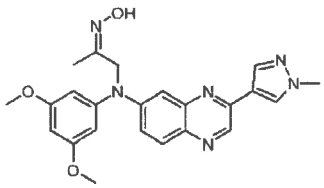
Preparazione del composto 80



(isomero E)

e del composto 81

Marco Giovanni Mari
USBM2CP1-090



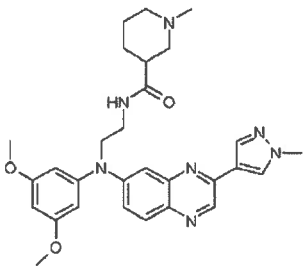
(isomero Z)

Cloridrato di idrossilammina (0,043 g, 0,62 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 82 (0,13 g, 0,31 mmol) e piridina (0,13 ml) in EtOH (4 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Due differenti residui sono stati raccolti ed il solvente è stato fatto evaporare per ciascuno di essi. Il primo residuo è stato cristallizzato da DIPE/CH_3CN (90/10). Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,087 g (64%) di composto 80 (isomero E). p.f. = 144°C (Kofler).

Il secondo residuo (0,068 g) è stato cristallizzato da DIPE/CH_3CN (90/10). Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 0,051 g (38%) di composto 81 (isomero Z). p.f. = 199°C (Kofler).

Conversione 20

Preparazione del composto 83

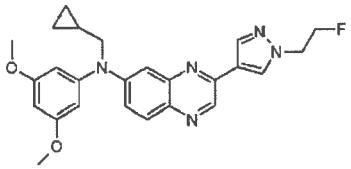


N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (129 mg; 0,83 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di composto 84 (223 mg; 0,55 mmol), acido 1-metil-3-piperidincarbossilico cloridrato (1:1) (148,8 mg; 0,82 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (112 mg; 0,615 mmol), 4-metilmorfolina (182 µl; 1,66 mmol) in DMF (8 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per 24 ore, quindi versata in H_2O/K_2CO_3 ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 122 mg (42%) di composto 83. p.f. = 142°C (DSC).

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

Conversione 21

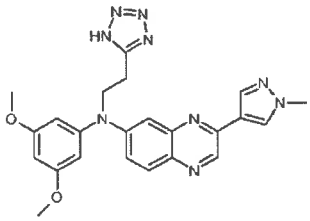
Preparazione del composto 85



A 0°C, sotto N_2, trifluoruro di dietilamminozolfo (0,224 ml, 1,68 mmol) in DCM (2 ml) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 56 (0,250 g, 0,56 mmol) in DCM (4 ml). La miscela è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. É stata aggiunta una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). La miscela è stata estratta con DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (246 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0%, DCM al 100%, MeOH allo 0% a NH_4OH allo 0,3%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo (58 mg) è stato cristallizzato con DIPE, filtrato ed essiccato, a dare 36 mg (14%) di composto 85.

Conversione 22

Preparazione del composto 86



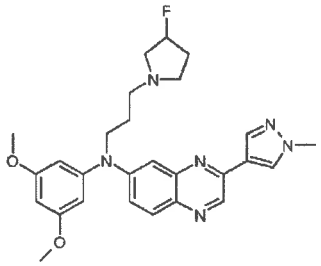
Una miscela del composto 122 (0,5 g, 1,21 mmol), azide di sodio (0,235 g, 3,62 mmol), cloruro d'ammonio (194 mg; 3,62 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 ml) è stata scaldata a 140°C per 72 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato acidificato con HCl 3N. È stato aggiunto EtOAc e la miscela è stata agitata. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare.

Il residuo (0,42 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,110 g, 20%) è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,070 g (12%) di composto 86. p.f. = 196°C (DSC).

Conversione 23

Preparazione del composto 87

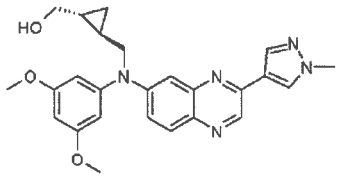
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



Trifluoruro di dietilamminozolfo (276 µl; 2,25 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 88 (550 mg; 1,12 mmol) in DCM (14 ml) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore ed è stata quindi versata in H_2O/K_2CO_3. La fase organica è stata estratta, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza. Il residuo (629 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (100 mg) è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (2 etilpiridina 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 all'87%, MeOH al 13%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,08 g) è stato cristallizzato in Et_2O dando 72 mg (15%) di composto 87.

Conversione 24

Preparazione del composto 89

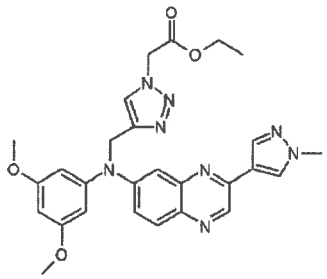


$LiAlH_4$ (0,031 g, 0,82 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una miscela del composto 90 (0,2 g, 0,41 mmol) in THF (10 ml) a 5°C sotto N_2. La miscela è stata agitata a 5°C per 3 ore. EtOAc cui è seguita H_2O è stato aggiunto goccia a goccia alla miscela a -5°C. La sospensione è stata fatta passare attraverso un sottile strato di Celite. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150x30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0%, DCM al 100%, MeOH allo 0% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da DIPE. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto, a dare 73 mg (40%) di composto 89. p.f. = 126°C (DSC).

Conversione 25

Preparazione del composto 91

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

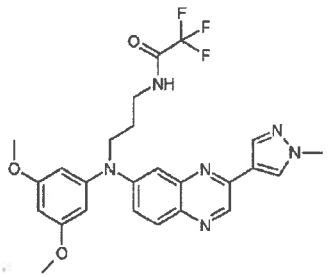


Ioduro di rame(I) (52,697 mg, 0,28 mmol), quindi N,N-diisopropiletilammina (0,829 ml, 4,75 mmol) sono stati aggiunti a 5°C ad una soluzione di composto 38 (1,105 g, 2,78 mmol) ed azidoacetato di etile (1,38 ml, 5,53 mmol) in THF (35 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata spenta con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica è stata fatta decantare, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni sono state raccolte a dare 430 mg di residuo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (ammino 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare due frazioni.

La prima frazione (90 mg) è stata cristallizzata da CH_3CN/DiPE. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 74 mg (5%) di composto 91, p.f. = 88°C (DSC). La seconda frazione ha dato 360 mg (25%) di composto 91.

Conversione 26

Preparazione del composto 92



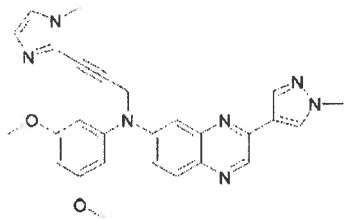
Composto 93 (740 mg, 1,77 mmol), Et_3N (0,54 ml, 3,89 mmol) ed anidride trifluoroacetica (0,37 ml, 2,65 mmol) in THF (25 ml) sono stati agitati a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in acqua ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%), quindi con acqua, quindi essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo (800 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (730 mg) è stato cristallizzato da etere dietilico/DIPE a

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

dare 465 mg (51%) di composto 92. p.f. = 139°C (DSC).

Conversione 27

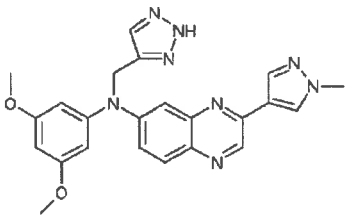
Preparazione del composto 300



Una sospensione di composto 38 (1,38 g; 3,46 mmol), 2-iodo-1-metil-1H-imidazolo (0,45 g; 2,16 mmol) e Et_3N (3,0 ml; 21,6 mmol) in DMSO (25 ml) è stata degassata sotto N_2. Diclorobis(trifenilfosfina)palladio (304 mg; 0,43 mmol) e ioduro di rame(I) (41 mg; 0,22 mmol) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 90°C per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata su acqua ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,4%, DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo (780 mg) è stato quindi purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (2 ammino 6 µm 150 x 21,2 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 all'80%, MeOH al 20%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza, a dare 430 mg (41%) di composto 300. Questa frazione è stata ripresa con CH_3CN. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 377 mg (36%) di composto 300. p.f. = 192°C (DSC).

Conversione 28

Preparazione del composto 94



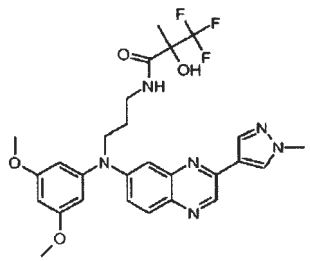
Una miscela del composto 109 (2,5 g, 5,29 mmol) in NaOH 3M (7 ml) e THF (40 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata spenta con una soluzione di NH_4Cl al 10% ed è stato aggiunto EtOAc. Il pH è stato regolato a 4,5 aggiungendo HCl 3N. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con NH_4Cl saturo, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da EtOH. Il precipitato è stato separato per filtrazione, lavato con EtOH, quindi con etere dietilico ed essiccato, a dare 2,02 g (86%) di composto 94. p.f.

Marco Giovanni Mari
USBM - BPI 090

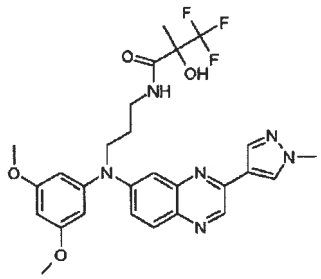
= 101°C (DSC).

Conversione 29

Preparazione del composto 95a



e del composto 95



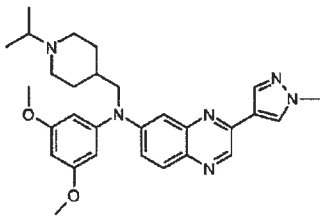
come sale con HCl

Una miscela di composto 93 (0,15 g, 0,36 mmol), acido 3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metilpropanoico (0,085 g, 0,54 mmol), N3-(etilcarbonimmidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propandiammina cloridrato (1:1) (0,083 g, 0,54 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (0,073 g, 0,54 mmol), Et_3N (0,075 ml, 0,54 mmol) in DCM (4 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,250 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g PharmPrep Merck; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il composto 95a è stato disciolto in CH_3CN, raffreddato a 5°C ed una soluzione di HCl 5N/iPrOH (0,3 ml) è stata aggiunta goccia a goccia. La miscela è stata fatta evaporare fino a secchezza a temperatura ambiente. La miscela è stata ripresa con etere dietilico, quindi il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,172 g (80%) di composto 95.

Conversione 30

Preparazione del composto 96

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

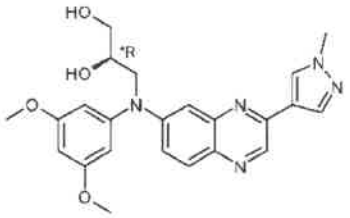


Acetone (0,322 ml, 4,361 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 70 (0,2 g, 0,436 mmol) in MeOH (5 ml) e THF (5 ml) a temperatura ambiente. Quindi è stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (0,055 g, 0,872 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Acetone (0,129 ml, 1,745 mmol) e cianoboroidruro di sodio (0,055 g, 0,872 mmol) sono stati aggiunti e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per il fine settimana. La miscela è stata versata in ghiaccio, quindi lo strato organico è stato estratto con DCM, essiccato ($MgSO_4$), separato per filtrazione e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (254 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 90%, CH_3OH al 10%, NH_4OH allo 0,1%).

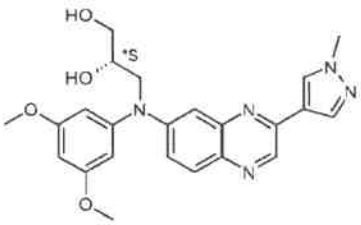
Sono state raccolte le frazioni pure e fatte evaporare a secchezza. Il prodotto (236 mg) è stato cristallizzato con DIPE, filtrato ed essiccato, a dare 186 mg (85%) di composto 96. p.f. = 168°C (DSC).

Conversione 31

Preparazione del composto 97



e del composto 98



* indica la stereochimica relativa

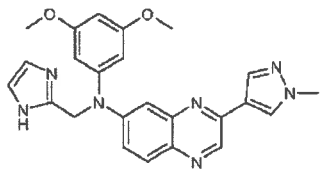
Gli enantiomeri del composto 75 (5,4 g) sono stati separati mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 al 40%, MeOH al 60%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo enantiomero eluito (2,1 g) è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 1,965 g (36%) di composto 97 (R*, p.f. = 188°C (DSC)).

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Il secondo enantiomero (2,1 g) è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 2 g (37%) di composto 98 (S*, p.f. = 186°C (DSC).

Conversione 32

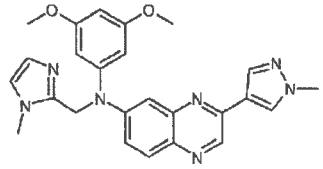
Preparazione del composto 99



Una miscela del composto 100 (0,5 g, 0,91 mmol) in HCl 4M in diossano (2 ml) e CH_3CN (10 ml) è stata scaldata a 50°C per una notte. La miscela è stata versata in ghiaccio, resa basica con K_2CO_3 ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza a dare 0,4 g (99%) di composto 99.

Conversione 33

Preparazione del composto 101



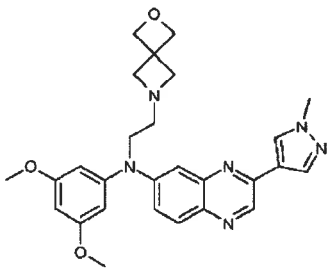
Idruro di sodio (0,054 g, 1,36 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 99 (0,4 g, 0,9 mmol) in DMF (4 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi iodometano (68 µl, 1,09 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata versata in ghiaccio ed estratta con EtOAc.

Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,71 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state fatte evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico ed essiccato, a dare 0,172 g (42%) di composto 101. p.f. = 186°C (Kofler).

Conversione 34

Preparazione del composto 102

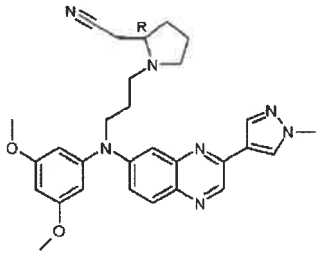
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



3,3-Bis(bromometil)ossetano (1,592 g, 6,52 mmol) è stato aggiunto al composto 84 (2,2 g, 5,44 mmol) e carbonato di sodio (0,961 g, 9,1 mmol) in 1,4-diossano (80 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a riflusso per 7 giorni, quindi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (fase mobile, gradiente da DCM al 99%, una soluzione di NH_3 in MeOH all'1% a DCM al 97,5%, una soluzione di NH_3 in MeOH al 2,5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a pressione ridotta, a dare 880 mg (33%) di composto 102.

Conversione 35

Preparazione del composto 103



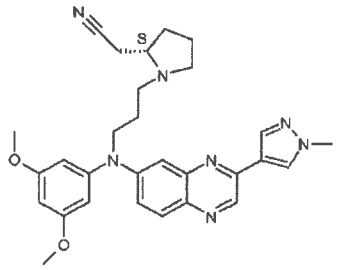
come sale con HCl

Cianuro di sodio (0,094 g, 1,92 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 104 (0,5 g, 0,96 mmol) in EtOH (10 ml) e H_2O (3 ml) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la soluzione è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,63 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm 60 g PharmPrep Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,37 g del composto (75%). Questo composto è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia a fluido supercritico chirale su (CHIRALPAK AD-H, 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, EtOH al 60%, CO_2 al 40%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,240 g, 49%) è stato disciolto in CH_3CN e raffreddato a 5°C. Una soluzione di HCl 5N/i-PrOH (0,28 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

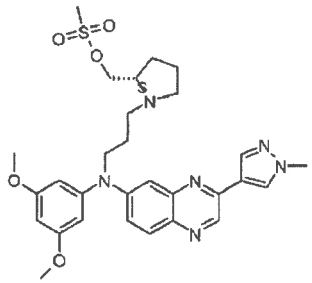
5°C. La soluzione è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,250 g (42%) di composto 103.

Preparazione del composto 105

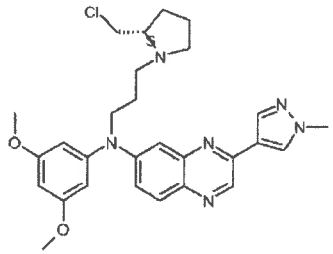


come sale con HCl

a-1) Preparazione dell'intermedio 63



e del composto 126



Cloruro di metansolfonile (0,18 ml; 2,31 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 108 (580 mg; 1,15 mmol), Et_3N (0,4 ml; 2,88 mmol) in DCM (10 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,65 g (97%) dell'intermedio 63 e del composto 126.

a-2) Cianuro di sodio (0,110 g, 2,24 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione dell'intermedio 63 (0,65 g, 1,12 mmol) in EtOH (10 ml) e H_2O (3 ml) a temperatura ambiente.

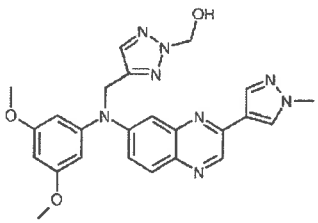
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

La miscela di reazione è stata scaldata a 60°C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. È stato aggiunto EtOAc e la soluzione è stata resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (silice Sunfire 5 µm 150 x 30,0 mm; fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0%, DCM al 100% a NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%).

Le frazioni sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, EtOH al 40%, CO_2 al 60%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,220 g, 38%) è stato disciolto in CH_3CN e raffreddato a 5°C. Una soluzione di HCl 5N/iPrOH (0,258 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a 5°C e la miscela è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,215 g (32%) di composto 105.

Conversione 36

Preparazione del composto 109

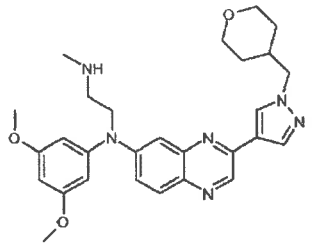


Azide di sodio (84,1 mg, 1,29 mmol) è stata aggiunta a 5°C ad una soluzione di formaldeide (0,65 ml, 8,62 mmol) e HOAc (74 µl, 1,29 mmol) in diossano (1,5 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti ed è stata aggiunta una soluzione di composto 38 (310 mg, 0,78 mmol) in diossano (1,5 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 10 minuti, quindi è stato aggiunto L-ascorbato di sodio (34 mg, 0,17 mmol), cui è seguita una soluzione di solfato di rame in acqua (0,53 ml, 0,043 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed agitata per 3 ore. È stata aggiunta acqua e la miscela di reazione è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato fatto decantare, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza, a dare 367 mg (100%) di composto 109.

Conversione 37

Preparazione del composto 110

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

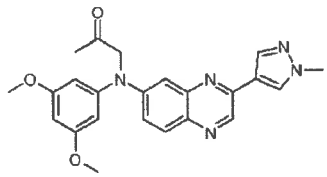


Ad una soluzione di composto 111 (preparato secondo la reazione di conversione 5a dal composto 129) (170 mg, 0,29 mmol) in DCM (20 ml) è stato aggiunto cloroformiato di 1-cloroetile (37 µl, 0,34 mmol) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 90 minuti. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Al residuo è stato aggiunto MeOH (20 ml) e la soluzione è stata scaldata a 40°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare a pressione ridotta a dare un solido rosso.

Il residuo (170 mg) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); fase mobile, gradiente da una soluzione di carbonato d'ammonio allo 0,5% in acqua all'80%, MeOH al 20% a una soluzione allo 0,5% di carbonato d'ammonio in acqua al 20%, MeOH all'80%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 64 mg (44%) di composto 110.

Conversione 38

Preparazione del composto 82

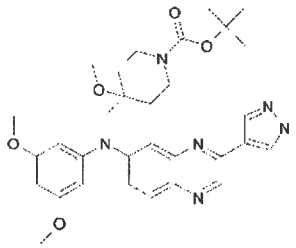


Periodinano di Dess-martin (5,16 ml, 1,55 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 0°C al composto 113 (0,59 g, 1,41 mmol) in DCM (10 ml) sotto un flusso di N_2. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, versata in ghiaccio e resa basica con una soluzione acquosa di K_2CO_3 (10%). Lo strato organico è stato estratto con DCM, essiccato ($MgSO_4$), separato per filtrazione e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm; fase mobile, gradiente da DCM al 98%/MeOH al 2% a DCM al 95%/MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 0,47 g (65%) di composto 82.

Conversione 39

Preparazione del composto 114

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

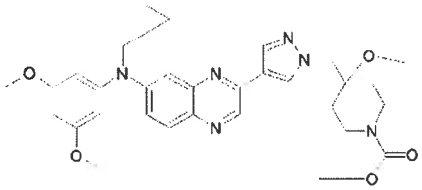


Idruro di sodio (104 mg; 2,61 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 115 (500 mg; 0,87 mmol) in N,N-dimetilformammide (8 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 1 ora, quindi è stata aggiunta una soluzione di iodometano (0,16 ml; 2,61 mmol) goccia a goccia a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo ottenuto (0,55 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm, 30 g; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 96%, MeOH al 4%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,39 g (76%) di composto 114.

Conversione 40

Preparazione del composto 116



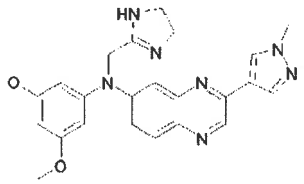
Idruro di sodio (0,066 g, 1,66 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 117 (0,51 g, 0,83 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 ml) a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi è stato aggiunto iodometano (0,103 ml, 1,66 mmol) a porzioni a 5°C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5°C, quindi riscaldata a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte.

La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15/40 µm, 30 g Merck; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare, a dare 0,400 g (76%) di composto 116.

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

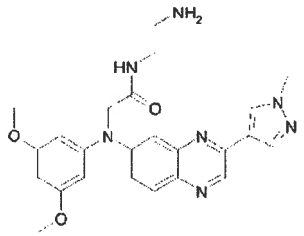
Conversione 41

a) Preparazione del composto 118



Ad una miscela mantenuta in agitazione di etilendiammina (0,226 ml, 3,38 mmol) e toluene anidro (15 ml) raffreddata su un bagno di ghiaccio e in atmosfera di azoto, è stato aggiunto goccia a goccia trimetilalluminio in eptano (1M, 4 ml, 4 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 60 minuti e quindi è stato aggiunto il composto 65 (300 mg, 0,670 mmol) in toluene anidro (7 ml). La miscela è stata scaldata a riflusso per 3 ore ed è stata quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. MeOH (50 ml) è stato aggiunto con cautela. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti e quindi filtrata attraverso Celite. Gli strati organici sono stati concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice. Le frazioni desiderate sono state raccolte ed il solvente fatto evaporare, a dare il composto 118 ((4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-(3,5-dimetossifenil)-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-chinossalin-6-il]-ammina) (100 mg).

b) Preparazione del composto 119

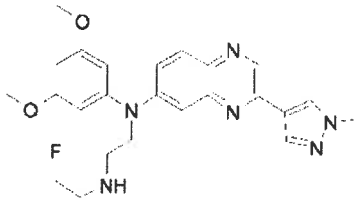


Il composto 118 è stato scaldato a 100°C in idrossido di sodio acquoso (2N, 5 ml) per una notte per promuovere la reazione di apertura dell'anello. É stato aggiunto 1,4-diossano (5 ml) e la reazione è proseguita per ulteriori 10 ore a 100°C. La reazione è stata lasciata raffreddare ed è stata estratta con EtOAc (2 x). Gli strati organici sono stati essiccati ($MgSO_4$) e concentrati. É stato aggiunto acido cloridrico in MeOH ed il prodotto è stato fatto precipitare con etere dietilico. Il solido rosso brillante è stato isolato mediante filtrazione ed è stato essiccato in una stufa sottovuoto a dare il composto 119 (N-(2-amminoetil)-2-{(3,5-dimetossifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)chinossalin-6-il]ammino}acetammide) (80 mg).

Conversione 42

Preparazione del composto 120

Marco Giovanni Mari
USBMC-ORI-090

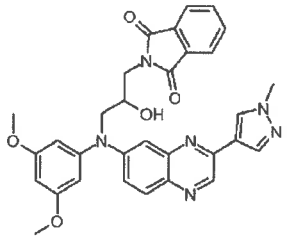


Ad una soluzione di composto 84 (36 mg, 0,89mol, 1 eq) in diossano (3 ml) e DMF (1,5 ml) sono stati aggiunti 1-iodo-2-fluoroetano (16 mg, 0,89 mmol) e K_2CO_3 (25 mg, 1,78 mmol). La miscela di reazione è stata scaldata a 90°C per 5,5 ore ed un'ulteriore quantità di DMF è stata aggiunta (1,5 ml) e la miscela di reazione è stata scaldata a 100°C per 1,5 ore.

I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta e la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed acqua. Sono stati separati gli strati, essiccati ($MgSO_4$) e concentrati a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante HPLC a dare il composto 120 (17 mg).

Conversione 43

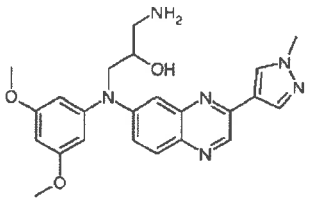
Preparazione del composto 124



Una soluzione di composto 76 (0,254 g; 0,608 mmol), ftalimmide di potassio (0,68 g, 3,65 mmol) in N-metilpirrolidone (5 ml) è stata scaldata con irradiazione di microonde per 1,5 ore a 150°C. La soluzione è stata raffreddata e la miscela è stata versata in acqua fredda. Il prodotto è stato estratto con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con H_2O, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare il composto 124 utilizzato senza ulteriore purificazione per il passaggio successivo.

Conversione 44

Preparazione del composto 125



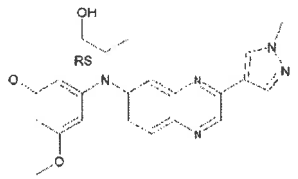
Il composto 124 è stato scaldato in EtOH (20 ml) con monoidrato di idrazina (0,57 ml; 18,25 mmol) a 80°C per 5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, fatta evaporare ed il residuo è stato versato in acqua. Lo strato organico è stato estratto con DCM, lavato con una soluzione

Marco Giovanni Mari
USBM - GRI-090

salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 400 mg di prodotto grezzo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g, PharmPrep Merck; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a dare 140 mg (53%) di composto 125. p.f. = 99°C (DSC).

Conversione 45

Preparazione del composto 606

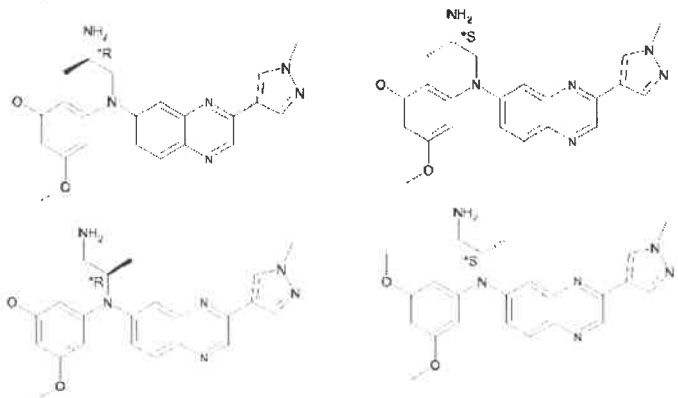


Una soluzione di composto 605 (5,3 g; 11,55 mmol) in THF anidro (105 ml) è stata aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di litioalluminioidruro (0,789 g; 20,79 mmol) in THF anidro (105 ml) a 0°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a 0°C. È stato aggiunto EtOAc goccia a goccia alla miscela di reazione, quindi è stata aggiunta acqua goccia a goccia.

Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il residuo (5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 1000 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3% a NH_4OH allo 0,1%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (4 g, 75%) è stato cristallizzato da DIPE. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto, a dare 3,5 g (65%) del composto 606. p.f.: 97°C (DSC)

Conversione 46

Preparazione dei composti 608, 609, 610, 611



* indica la stereochimica relativa

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Composto 607 (7,4 g; 6,74 mmol), monoidrato di idrazina (2,52 ml; 80,94 mmol) in EtOH (240 ml) sono stati scaldati a 80°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua e ghiaccio. É stato aggiunto DCM e lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (5,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare; 20-45 µm; 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni del prodotto sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 1,1 g della frazione I = composto 896 (miscela enantiomerica) e 1,1 g della frazione II = composto 897 (miscela enantiomerica).

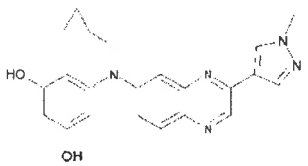
Gli enantiomeri delle frazioni I e II sono stati separati mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina allo 0,3%, CO_2 al 60%, isopropanolo al 40%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo enantiomero eluito della frazione I (0,52 g) è stato cristallizzato in CH_3CN, a dare 0,325 g (12%) di composto 608 (R*, p.f. = 159°C (DSC)).

Il secondo enantiomero della frazione I (0,53 g) è stato cristallizzato in CH_3CN, a dare 0,284 g (10%) di composto 609 (S*, p.f. = 155°C (DSC)).

Il primo enantiomero eluito della frazione II (0,47 g) è stato cristallizzato in CH_3CN/etere dietilico, a dare 0,327 g (12%) di composto 610 (R*, p.f. = 150°C (DSC)). Il secondo enantiomero della frazione II (0,475 g) è stato cristallizzato in CH_3CN, a dare 0,258 g (9%) di composto 611 (S*, p.f. = 148°C (DSC)).

Conversione 47

a) Preparazione del composto 612



Tribromuro di boro (11,55 ml; 11,55 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 202 in DCM (10 ml) a 0°C. La soluzione è stata lasciata scaldare lentamente a temperatura ambiente ed agitata per 3 giorni. La reazione è stata spenta con MeOH a 0°C.

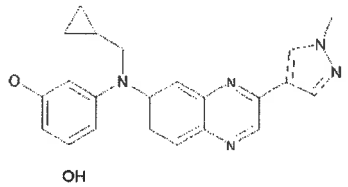
Quindi, è stata aggiunta una soluzione satura di NH_3 per neutralizzare la miscela di reazione. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare.

Il residuo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (C18, 10 µm, 250 g, 5 cm; fase mobile soluzione in acqua di $(NH_4)_2CO_3$ allo

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

0,25%, CH_3CN). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,160 g (22%) di composto 612.

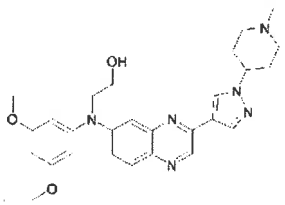
b) Preparazione del composto 613



Carbonato di potassio (0,057 g; 0,41 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 612 (0,080 g; 0,21 mmol) in N,N-dimetilformammide (15 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Quindi è stato aggiunto ioduro di metile (0,013 ml; 0,21 mmol) alla miscela di reazione ed agitato a temperatura ambiente per 4 giorni. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta ad approssimativamente 1/3 del suo volume iniziale. Il residuo è stato versato in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,05 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (RP Vydac Denali C18, 10 µm, 250 g, 5 cm; fase mobile soluzione in acqua di $(NH_4)_2CO_3$ allo 0,25%, CH_3CN). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,025 g) è stato separato mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak Diacel OJ-H 20 x 250 mm; fase mobile, CO_2, MeOH con 2-propilammina allo 0,2%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 0,007 g (9%) di composto 613.

Conversione 48

Preparazione del composto 625

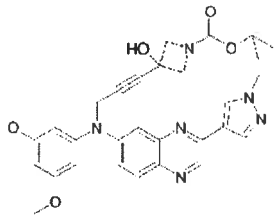


Iodometano (0,096 ml; 1,54 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 624 (0,73 g; 1,54 mmol) e K_2CO_3 (0,213 g; 1,54 mmol) in CH_3CN (20 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 60°C per 5 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,666 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH sferico, 10 µm, 60 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5% a NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,3 g (38%) di composto 625. p.f.: 156°C (DSC).

Conversione 49

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

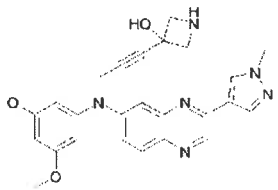
a) Preparazione del composto 626



Il composto 38 (2 g; 5,0 mmol) è stato disciolto in THF (80 ml), quindi la soluzione è stata raffreddata a -78°C ed è stato aggiunto n-butillitio 1,6M in esano (3,1 ml; 5,0 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata scaldare lentamente a -30°C ed agitata per 45 minuti. 1-Boc-azetidinone (0,715 g; 4,17 mmol) in THF (8 ml) è stato aggiunto alla miscela di reazione a -78°C ed agitato per 1 ora, quindi la miscela di reazione è stata lasciata scaldare fino a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione è stata versata in acqua e ghiaccio e sono stati aggiunti NH_4Cl, EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2,86 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 450 g; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 96%, MeOH al 4%).

Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,343 g (15%) di composto 626.

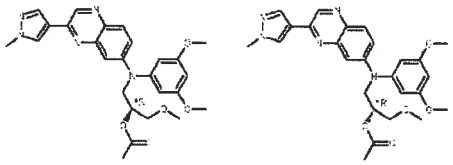
b) Preparazione del composto 627



Acido trifluoroacetico (1,4 ml; 17,9 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 626 (0,17 g; 0,3 mmol). La reazione è stata agitata a 70°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto DCM ed è stata resa basica con NH_4OH. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,35 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,048 g (34%) di composto 627.

Conversione 50

Preparazione dei composti 628 e 629

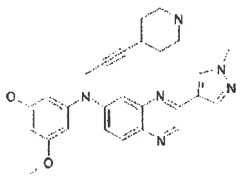


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

NaH (0,22 g; 5,56 mmol) è stato aggiunto a porzioni al composto 14 (0,5 g; 1,1 mmol) in THF (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 1 ora. Quindi, è stato aggiunto cloruro di acetile (0,8 ml; 11,1 mmol) goccia a goccia a 5°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a 50°C per 18 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,51 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 250 x 30 mm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 220 mg di prodotto. Gli enantiomeri sono stati separati mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, CO_2 al 60%, isopropanolo al 40%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo enantiomero eluito (0,105 g) è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 0,050 g (9%) di composto 628 (S*, p.f. = 122°C). Il secondo enantiomero (0,096 g) è stato cristallizzato in etere dietilico, a dare 0,051 g (9%) di composto 629 (R*, p.f. = 124°C).

Conversione 51

Preparazione del composto 631



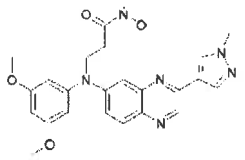
come sale con HCl

Acido trifluoroacetico (0,52 ml; 6,9 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 630 (0,4 g; 0,7 mmol) in DCM (7 ml). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio, è stato aggiunto DCM ed è stata resa basica con K_2CO_3. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 30 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. É stato aggiunto HCl in alcol isopropilico 5N goccia a goccia al residuo (0,41 g). Acetone ed etere dietilico sono stati aggiunti. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto a dare 0,383 g (98%) di composto 631. p.f.: 189°C (Kofler)

Conversione 52

Preparazione del composto 633

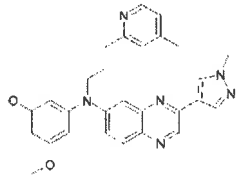
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



1,1'-Carbonildiimidazolo (1,1 g, 6,6 mmol) è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 297 (2,4 g; 5,6 mmol) in DCM (60 ml). Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. É stata aggiunta N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (0,65 g; 6,6 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 72 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è stata fatta decantare, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza. Il residuo (2,6 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare 15-40 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,3%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare 0,185 g (11%). Il residuo (0,5 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,28 g (11%) di composto 633. p.f.: 130°C (DSC)

Conversione 53

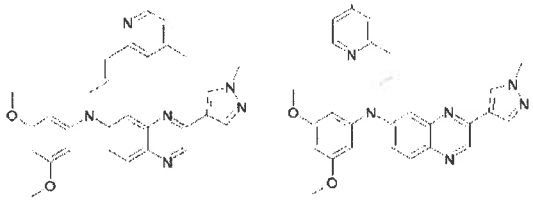
Preparazione del composto 635



Il composto 634 (0,26 g; 0,53 mmol) è stato idrogenato a temperatura ambiente in EtOAc (10 ml) con Pd/C (0,05 g) come catalizzatore a pressione atmosferica. Dopo 18 ore il catalizzatore è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite® ed il filtrato è stato concentrato sottovuoto fino a secchezza. Il residuo (0,256 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOHSiOH, 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,085 g) è stato cristallizzato da CH_3CN/DIPE. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,075 g (29%) di composto 635. p.f.: 110°C (DSC)

Conversione 54

Preparazione dei composti 637 e 636



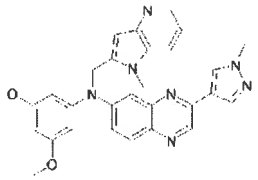
Il composto 634 (0,38 g; 0,78 mmol) è stato idrogenato a temperatura ambiente in EtOAc (40 ml) con catalizzatore di Lindlar (0,075 g) come

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

catalizzatore a pressione atmosferica. Dopo 9 ore il catalizzatore è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite®, lavato con DCM/MeOH ed il filtrato è stato concentrato sottovuoto fino a secchezza. Il residuo (0,474 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOHSiOH, 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,8%, DCM al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate a dare due frazioni. La prima frazione (0,135 g) è stata cristallizzata da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,099 g (26%) di composto 636 (Z). p.f.: >260°C (Kofler). La seconda frazione è stata cristallizzata da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,048 g (13%) di composto 637 (E). p.f.: 80°C (Kofler).

Conversione 55

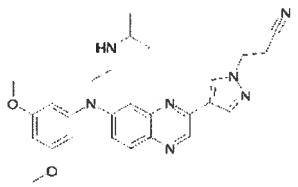
Preparazione del composto 640



Tert-butossido di potassio (0,054 g; 0,48 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 809 (0,24 g; 0,48 mmol) in THF (15 ml) e la miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 2 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,44 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da eptano al 70%, MeOH al 2%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc all'80%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,132 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,087 g (37%) di composto 640. p.f.: 241°C (DSC).

Conversione 56

Preparazione del composto 642



Una miscela del composto 137 (0,51 g; 1,1 mmol), 3-bromopropionitrile (0,11 ml; 1,4 mmol) e K_2CO_3 (0,8 g; 5,6 mmol) in CH_3CN (15 ml) è stata agitata a 80°C per 6 ore.

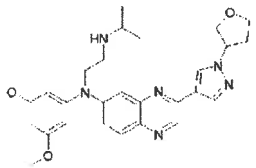
La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura,

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,5 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,9%, DCM al 91%, MeOH al 9%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,35 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,257 g (47%) di composto 642. p.f.: 127°C (DSC).

Conversione 57

Preparazione del composto 643



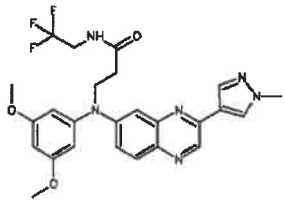
come sale con HCl

3-Idrossitetraidrofurano (0,19 ml; 2,3 mmol) e trifenilfosfina (0,61; 2,3 mmol) sono stati aggiunti ad una soluzione di composto 137 (0,5 g; 1,16 mmol) in THF (14 ml) sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti, quindi è stato aggiunto diisopropilazodicarbossilato (0,46 ml; 2,3 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata per 24 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 95%, MeOH al 5%).

Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,19 g) è stato disciolto in MeOH, 2,3 ml di HCl i-PrOH sono stati aggiunti, quindi il cloridrato è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,178 g (25%) di composto 643. p.f.: 160°C (Kofler)

Conversione 58

Preparazione del composto 648



Una miscela del composto 297 (1,65 g, 3,8 mmol), 2,2,2-trifluoroetilammina (1,4 ml, 9,4 mmol), 1-idrossibenzotriazolo (3,6 g, 9,4 mmol),

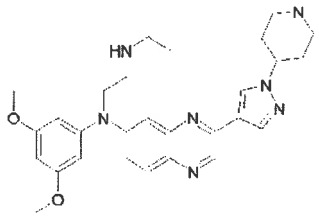
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

trietilammina (1 ml, 7,5 mmol) in N,N-dimetilformammide (50 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare.

Il residuo (3,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Silice irregolare 20 x 40; fase mobile NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). La frazione del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato triturato con etere dietilico, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 1,15 g (65%) di composto 648, p.f. = 196°C (DSC).

Conversione 59

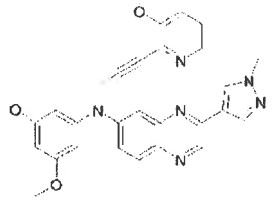
Preparazione del composto 651



Acido trifluoroacetico (1 ml; 14,3 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 650 (0,44 g; 0,7 mmol) in DCM (5,2 ml) a 0°C-5°C. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, quindi è stata spenta con K_2CO_3 al 10%. Lo strato organico è stato lavato con acqua, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,45 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Silice irregolare 15 x 40; 30 g, fase mobile NH_4OH all'1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). La frazione del prodotto è stata raccolta ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico/CH_3CN, filtrato ed essiccato sottovuoto a 60°C, a dare 0,26 g (72%) di composto 651, p.f. = 122°C (Kofler).

Conversione 60

Preparazione del composto 652



Una sospensione di composto 38 (1 g; 3,5 mmol), 2-bromo-3-metossipiridina (0,25 g; 0,35 mmol) e Et_3N (3,0 ml; 21,5 mmol) in DMSO (20 ml) è stata degassata sotto un flusso di N_2. Diclorobis(trifenilfosfina)palladio (0,25 g; 0,36 mmol) e ioduro di rame(I) (0,034 g; 0,18 mmol) sono stati

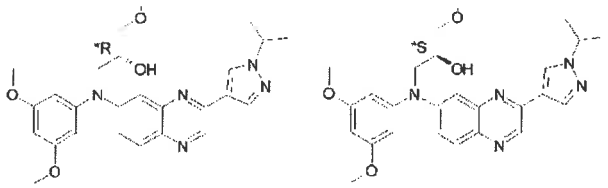
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 90°C per 40 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, versata in acqua ed è stato aggiunto EtOAc. La miscela è stata separata per filtrazione su uno strato di Celite®. La fase organica è stata fatta decantare, lavata con una soluzione salina satura, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secchezza.

Il residuo (1,4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-40 µm, 450 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,6 g (65%) di composto 652. p.f.: 144°C (DSC)

Conversione 61

Preparazione dei composti 656 e 657



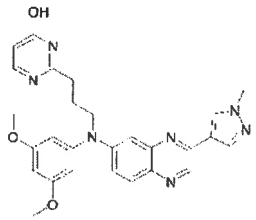
come sale con HCl come sale con HCl

Il composto 14a (3,4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 15-40 µm, 300 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza. Il residuo (1 g) è stato separato mediante cromatografia a fluido supercritico chirale (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase mobile, 2-propilammina al 40%, CO_2 al 60%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo enantiomero eluito (0,5 g) è stato disciolto in etere dietilico, 5 equivalenti di HCl in i-PrOH sono stati aggiunti ed agitati a temperatura ambiente per 18 ore. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,29 g (8%) di composto 656 (R*, p.f. = 95°C (Kofler)). Il secondo enantiomero (0,55 g) è stato purificato mediante SFC achirale su (ammino 6 µm 150 x 21,2 mm, fase mobile, CO_2 al 90%, MeOH al 10%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,47 g) è stato disciolto in etere dietilico, 5 equivalenti di HCl in i-PrOH sono stati aggiunti ed agitati a temperatura ambiente per 18 ore. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,36 g (11%) di composto 657 (S*, p.f. = 110°C (Kofler)).

Conversione 62

Preparazione del composto 663

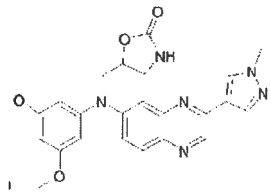
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



Il composto 662 (0,25 g; 0,49 mmol) in HCl (1M in H_2O) (12,2 ml; 12,2 mmol) è stato agitato a 60°C per 24 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, fatta evaporare fino a secchezza. Quindi il residuo è stato ripreso in DCM e lavato con K_2CO_3 al 10%. Lo strato organico è stato separato ed essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 5 µm, 150 x 30 mm, fase mobile, gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,1%, DCM all'89%, MeOH all'11%). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,1 g (41%) di composto 663. p.f.: 200°C (DSC).

Conversione 63

Preparazione del composto 670

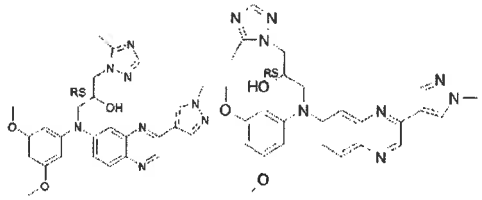


1,1'-Carbonildiimidazolo (0,5 g, 3 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 125 (1,2 g, 2,8 mmol) in THF (20,5 ml) a 0°C sotto un flusso di N_2. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare. Il residuo (1,3 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH irregolare, 20-45 µm, 300 g; fase mobile NH_4OH allo 0,2%, DCM al 96%, iPrOH al 4%). Sono state raccolte le frazioni pure, il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (0,98 g) è stato cristallizzato da CH_3CN ed etere dietilico. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,8 g (64%) di composto 670. p.f.: 157°C (DSC).

Conversione 64

Preparazione dei composti 671 e 672

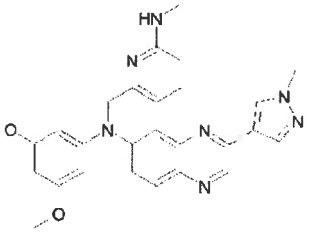
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



Una miscela di composto 76 (1,5 g; 3,6 mmol) e 3-metil-1H-1,2,4-triazolo (3,7 ml; 28,9 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone (4 ml) in una provetta sigillata è stata scaldata a 140°C utilizzando microonde in modalità singola (Biotage Initiator EXP 60) per 40 minuti. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo (2,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (15-40 µm 300 g; fase mobile, NH_4OH allo 0,5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (ciano 6 µm 150 x 21 mm; fase mobile, CO_2 al 90%, EtOH al 10%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare. Il primo isomero (0,3 g) è stato cristallizzato in CH_3CN/etere dietilico, a dare 0,26 g (15%) di composto 671 p.f. = 144°C (DSC). Il secondo isomero (0,34 g) è stato cristallizzato in CH_3CN/etere dietilico, a dare 0,26 g (15%) di composto 672 p.f. = 194°C (DSC).

Conversione 65

Preparazione del composto 673

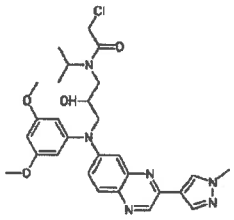


Una miscela del composto 584 (0,64 g; 1,2 mmol) e metilammina in THF 2M (3 ml; 6 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone (5 ml) è stata scaldata a 140°C per 24 ore in una provetta sigillata. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,6%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da acetone ed etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,34 g (58%) di composto 673. p.f.: 180°C (Kofler)

Conversione 66

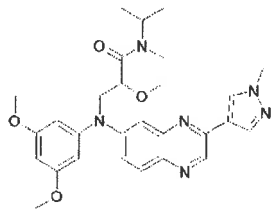
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

a) Preparazione del composto 674



Cloruro di cloroacetile (0,23 ml; 2,9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di composto 409 (1,3 g, 2,7 mmol) e trietilammina (1,14 ml, 8,2 mmol) in acetonitrile (40 ml) a 0°C in atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente, quindi a 110°C per una notte. È stata aggiunta acqua e la miscela di reazione è stata estratta con DCM, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta essiccare a dare 1,5 g di composto 674 utilizzato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

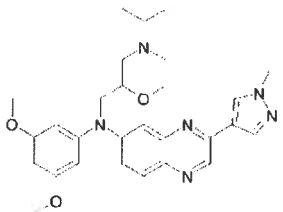
b) Preparazione del composto 675



Tert-butossido di potassio è stato aggiunto a porzioni ad una soluzione di composto 674 (2,6 g; 4,7 mmol) in isopropanolo (58 ml) e THF (58 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, quindi è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto DCM.

Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza. Il prodotto grezzo (2,1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (20-45 µm 450 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 96,5%, MeOH al 3,5% a NH_4OH all'1%, DCM all'89%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,61 g) è stato cristallizzato da etere dietilico e CH_3CN. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,49 g (21%) di composto 675. p.f.: 187°C (Kofler)

c) Preparazione del composto 676



Litioalluminioidruro (0,028 g; 0,73 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 674 (0,25 g; 0,48 mmol) in THF (20 ml) sotto un flusso di

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

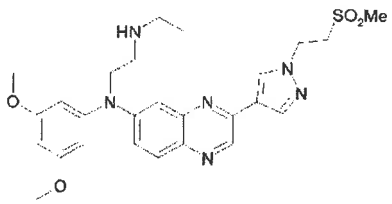
N_2 tra 0 e 5°C. La miscela di reazione è stata agitata tra 0 e 5°C per 1 ora. È stato aggiunto EtOAc goccia a goccia alla miscela di reazione, quindi è stata aggiunta acqua goccia a goccia. Lo strato organico è stato separato, lavato con una soluzione salina satura, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare a secchezza.

Il prodotto grezzo (1 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm; fase mobile, gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,6%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo (0,155 g) è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale (2-etilpiridina 6 µm; fase mobile isopropilammina allo 0,3%, MeOH al 20%, CO_2 all'80%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza.

Il residuo (0,053 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (15-40 µm 10 g; fase mobile gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,6%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 0,043 g (18%) di composto 67. p.f.: 88°C (Kofler)

Conversione 67

a) Preparazione del composto 678



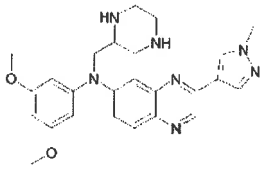
L'esperimento è stato eseguito 3 volte sulla seguente quantità.

Una miscela di composto 137 (sale con HCl) (1 g; 2,3 mmol), 2-bromoetilmetilsolfone (0,5 ml; 2,8 mmol) e K_2CO_3 (0,6 g; 4,6 mmol) in CH_3CN (33 ml) è stata agitata a 80°C per 2 ore. La reazione è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto EtOAc. Gli strati organici sono stati separati e lavati con una soluzione salina satura, combinati, essiccati ($MgSO_4$), filtrati ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (5,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 450; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 96%, MeOH al 4% a NH_4OH allo 0,5%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (3,2 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 2,2 g (78%) di composto 678. p.f.: 148°C (DSC).

Conversione 68

a) Preparazione del composto 680

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

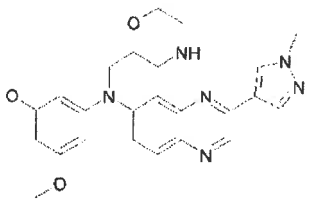


Il composto 681 (0,97 g; 1,4 mmol) in acido trifluoroacetico (28,5 ml) è stato scaldato a 100°C per 24 ore in una provetta sigillata. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a secchezza. Il prodotto grezzo è stato diluito in DCM e reso basico con $NaHCO_3$. Lo strato organico è stato separato ed essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il solvente è stato fatto evaporare. Il residuo (1,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 15-40 µm, 300 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,5%, DCM al 92%, MeOH all'8% a NH_4OH allo 0,5%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,4 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 10 µm, 60 g; fase mobile NH_4OH allo 0,5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate.

Il residuo è stato cristallizzato da DIPE/CH_3CN. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,29 g (45%) di composto 680. p.f.: 167°C (DSC).

Conversione 69

a) Preparazione del composto 682

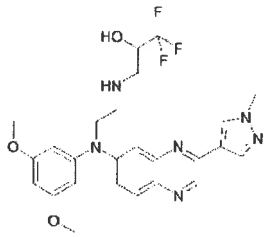


Palladio su carbone al 10% (0,65 g; 6 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 10 (1,5 g; 2,7 mmol) in MeOH (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente a 3 bar. Dopo 24 ore il catalizzatore è stato separato per filtrazione su uno strato di Celite® ed il filtrato è stato concentrato. Il residuo (1,2 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH 20-40 µm, 450 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 96%, MeOH al 4% a NH_4OH allo 0,2%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,25 g) è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale (2-etilpiridina 6 µm; fase mobile isopropilammina allo 0,3%, MeOH al 20%, CO_2 all'80%). Le frazioni pure sono state raccolte ed il solvente è stato fatto evaporare fino a secchezza. Il residuo è stato cristallizzato da etere dietilico e CH_3CN. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato a dare 0,15 g (12%) di composto 682. p.f.: 149°C (Kofler).

Conversione 70

a) Preparazione del composto 683

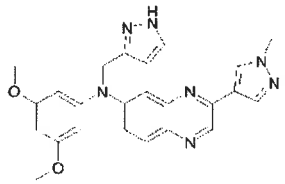
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



Una miscela di composto 84 (1 g; 2,5 mmol) e 1,2-epossi-3,3,3-trifluoropropano (0,4 ml; 4,9 mmol) in MeOH (15 ml) è stata scaldata a 60°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a secchezza. Il residuo (1,6 g) è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase mobile gradiente da NH_4OH allo 0,1%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH allo 0,1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate. Il residuo (0,56 g) è stato cristallizzato da etere dietilico. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,2 g (16%) di composto 683. p.f.: 123°C (DSC).

Conversione 71

Preparazione del composto 685

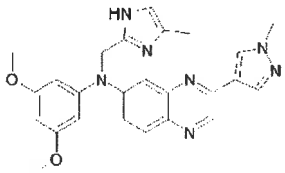


come sale con HCl

A 5°C, una soluzione di HCl 5N in i-PrOH 5/6N (2,4 ml; 12 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di composto 686 (0,9 g; 1,7 mmol) in CH_3OH (3 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 5°C per 2 ore, quindi per 15 ore a temperatura ambiente. Il precipitato è stato separato per filtrazione ed essiccato sottovuoto a dare 0,425 g (52%) di composto 685. p.f. = 203°C (Kofler).

Conversione 72

Preparazione del composto 696



come sale con HCl

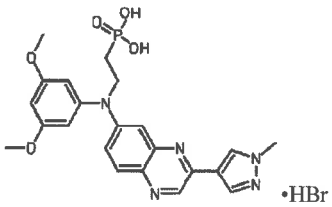
Cloruro di idrogeno (4M in diossano) (6,8 ml; 27,2 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione di composto 695 (1,9 g; 3,4 mmol) in CH_3CN (37 ml) ed è stato agitato a 50°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e ghiaccio. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 0,3 g

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

(15%) di composto 696. p.f.: 188°C (Kofler)

Conversione 73

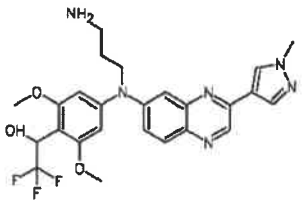
Preparazione del composto 902



Una miscela di composto 669 (200 mg, 0,38 mmol) e bromotrimetilsilano (3,16 ml, 23,975 mmol) in DCM anidro (4 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente è stato fatto evaporare, il residuo risultante è stato diluito con MeOH-Acqua (1:1, 10 ml) ed agitato per 20 minuti. Il precipitato è stato filtrato, lavato con AcOEt ed essiccato a dare 149 mg (82%) di composto 902.

Conversione 74

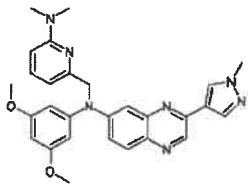
Preparazione del composto 906



Il composto 93 (340 mg, 0,81 mmol) è stato aggiunto a 0°C a trifluoroacetaldeide metilemichetale (311 µl, 3,25 mmol) e la miscela è stata agitata a 0°C per 4h30. La miscela è stata fatta evaporare ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm, fase mobile: gradiente da NH_4OH allo 0,2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH all'1,3%, DCM all'87%, MeOH al 13%). Sono state raccolte le frazioni desiderate del prodotto ed il solvente è stato fatto evaporare a dare 41 mg. Il residuo è stato ripreso con Et_2O filtrato ed essiccato, a dare 29 mg di composto 906.

Conversione 75

Preparazione del composto 918

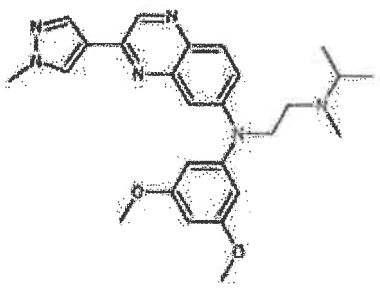


Una miscela del composto 584 (397 mg; 0,75 mmol), dimetilammina (3 ml di una soluzione 2,0 M in tetraidrofurano; 6 mmol) in 1-metil-2-pirrolidinone (11 ml) è stata agitata a 140°C per 24 ore in una provetta sigillata. La miscela è stata versata in acqua e ghiaccio ed è stato aggiunto

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

EtOAc. Lo strato organico è stato separato, essiccato ($MgSO_4$), filtrato ed il filtrato è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 607 mg di residuo, che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (15-40 µm, 90 g, fase mobile DCM/CH_3OH/NH_4OH: 98/2/0,1) Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 461 mg di residuo che è stato ripurificato mediante cromatografia su gel di silice (5 µm, fase mobile: gradiente da DCM al 100% a NH_4OH allo 0,6%, DCM al 94%, MeOH al 6%) Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 390 mg. Questo residuo è stato purificato mediante cromatografia a fluido supercritico achirale su (dietilamminopropile 5 µm, fase mobile isopropilammina allo 0,3%, CO_2 al 92%, MeOH all'8%). Le frazioni desiderate sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 233 mg di residuo che sono stati cristallizzati da Et_2O. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato a dare 211 mg (57%) di composto 918.

Conversione 76



Preparazione del composto 757

A 5°C, in atmosfera di N_2, NaH (447,83 mg, 11,2 mmol) è stato aggiunto ad una miscela del composto 4 (2 g, 4,48 mmol) in DMF (40 ml). La miscela di reazione è stata agitata a 10°C per 30 minuti, quindi è stato aggiunto iodometano (0,335 ml, 5,375 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Versata in H_2O+NaCl ed estratta con AcOEt. Lo strato organico è stato lavato con H_2O, essiccato ($MgSO_4$), filtrato e fatto evaporare a secchezza a dare 2 g di residuo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (15-40 µm, 40 g, CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH: 96/4/0,1). Le frazioni pure sono state raccolte e fatte evaporare a secchezza a dare 2 frazioni: 1,05 g di composto 757 e 0,3 g di composto 757.

I seguenti composti sono stati preparati secondo i protocolli di reazione di uno dei suddetti esempi utilizzando materiali di partenza alternativi nel modo appropriato. Quelli indicati con NMR* hanno i dati di NMR in seguito.

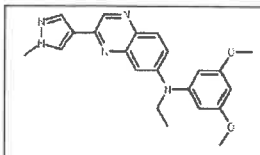
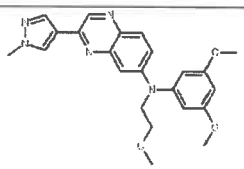
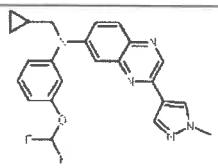
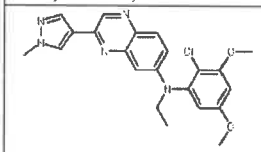
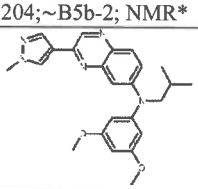
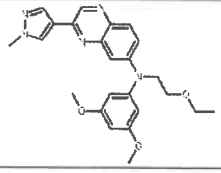
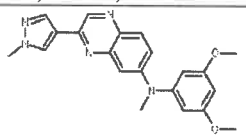
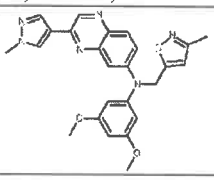
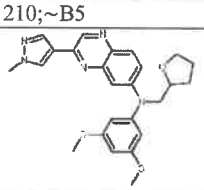
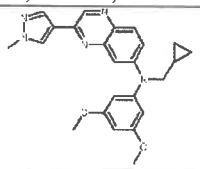
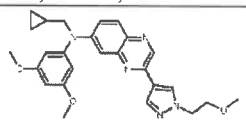
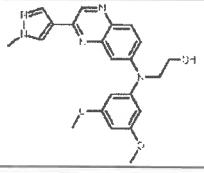
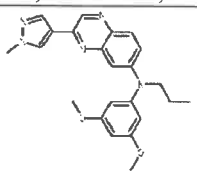
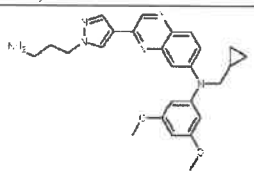
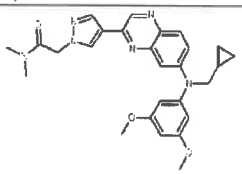
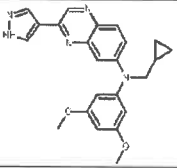
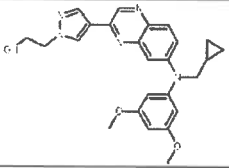
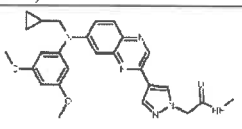
Nella Tabella = CoX (o = BX) indica che la preparazione di questo composto viene descritta nella conversione X (o nel Metodo BX).

Nella Tabella ~CoX (o ~BX) indica che questo composto viene preparato secondo la conversione X (o il Metodo BX).

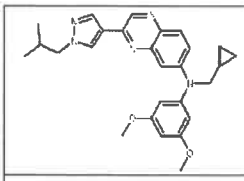
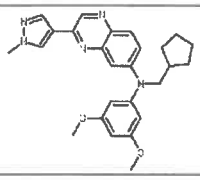
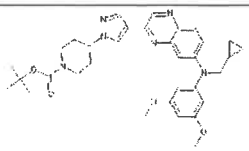
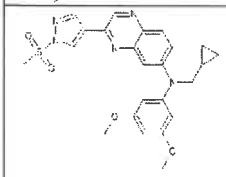
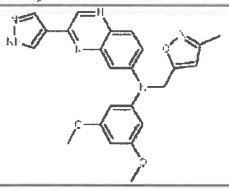
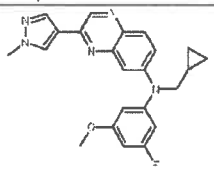
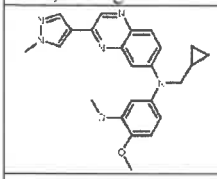
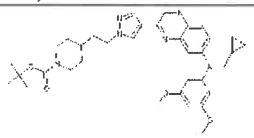
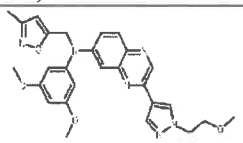
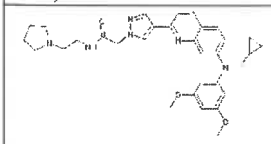
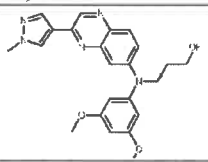
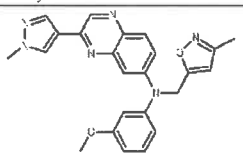
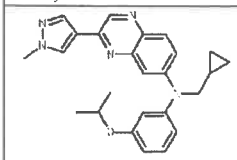
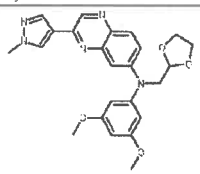
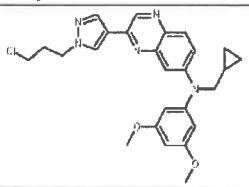
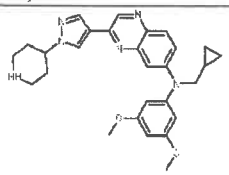
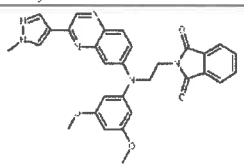
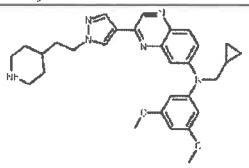
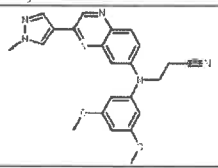
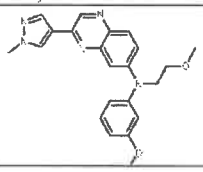
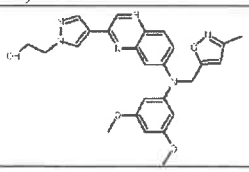
Come inteso da una persona esperta nell'arte, i composti sintetizzati utilizzando i protocolli come indicati possono esistere come solvati, per esempio

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

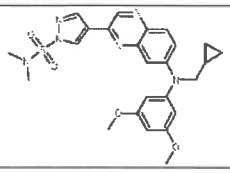
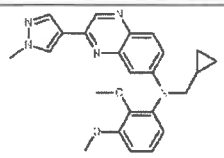
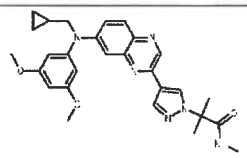
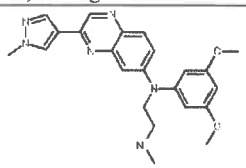
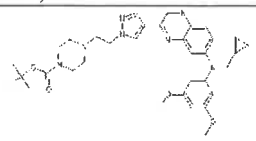
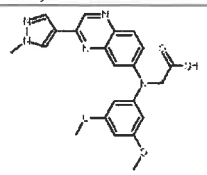
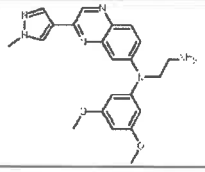
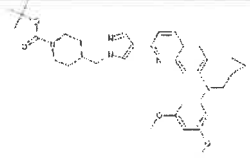
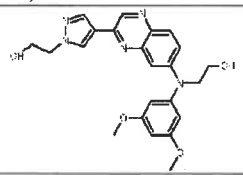
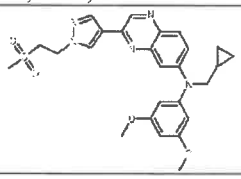
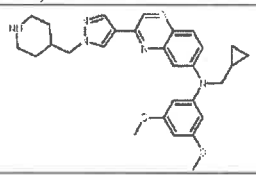
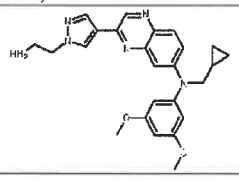
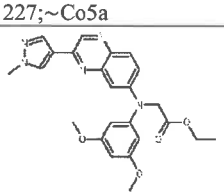
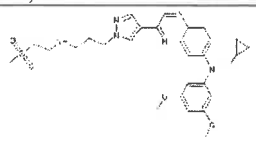
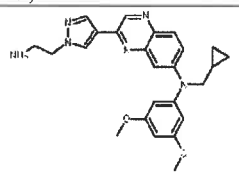
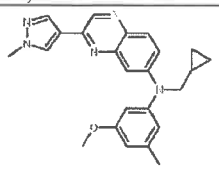
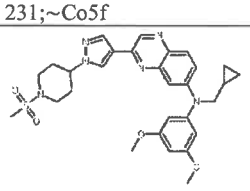
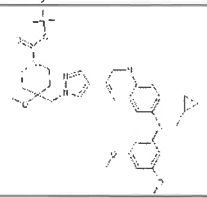
idrati, e/o contenere residui di solvente o impurezze secondarie. I composti isolati come forma salina, possono essere numero intero stechiometrico cioè mono o di-sali, o sali di stechiometria intermedia.

		 come sale con HCl
200;~B5b-1; NMR*	204;~B5b-2; NMR*	209;~B5
		
201;~B5b-1; NMR*	13;= B5 b-3; NMR*	210;~B5
		
11;= B5 b-1; NMR*	205;~B5b-2; NMR*	211;~B5
		
202;~B5/~B5b-1; NMR*	206;~Co 5a	1;= B1
	 come sale con HCl	
12;= B5 b-2; NMR*	207;~B11	212;~B12
		
17;= B9 a/b/c	56;= Co5e/~B14	213;~B12

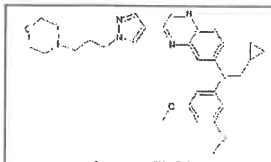
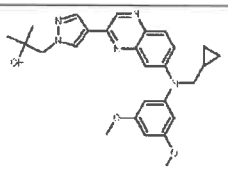
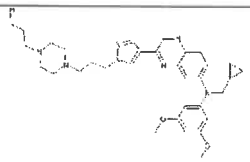
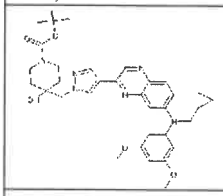
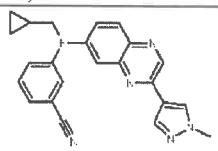
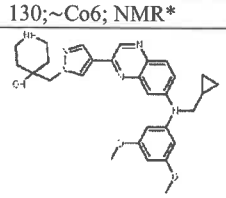
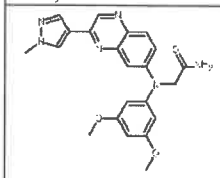
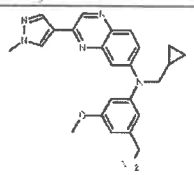
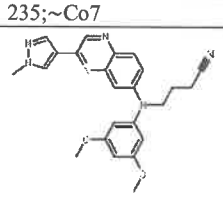
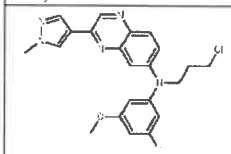
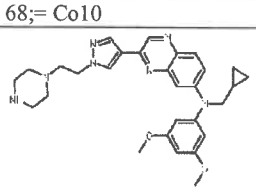
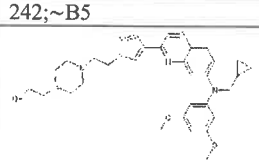
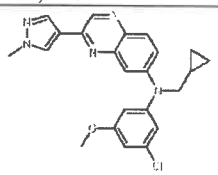
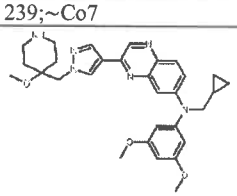
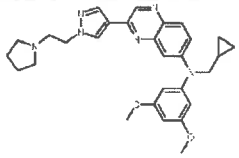
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
203;~B9c	208;~B5	127;~B9c
		
214;~Co5g	217;~B9a	222;~B5
		
215;~B5	63;~Co5a	223;~Co5a
		
216;~B12	3;= B2 a/b	224;~B5
		
22;= B13	218;~B5	225;~Co5a
		 sale con HCl
60;~Co7	219;~B3/B4a	62;= Co7
		
122;~B5	220;~B5	23;= B14

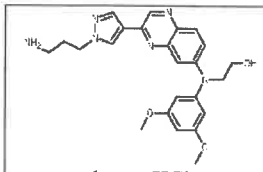
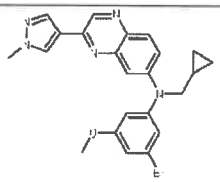
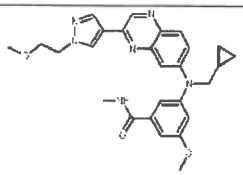
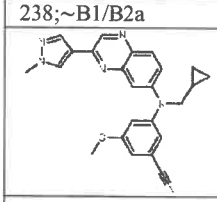
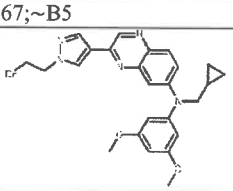
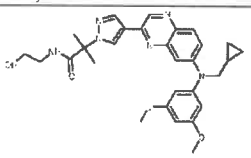
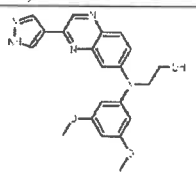
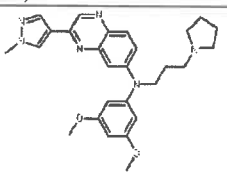
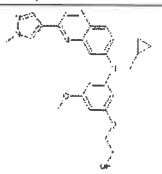
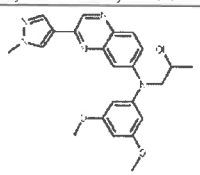
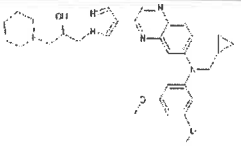
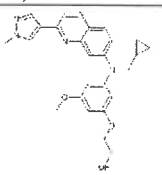
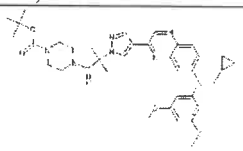
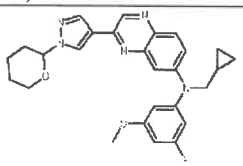
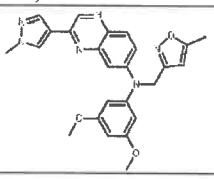
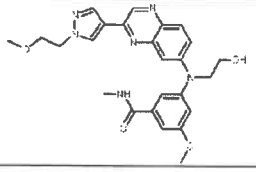
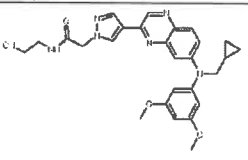
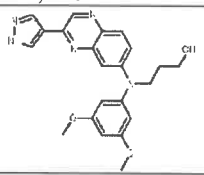
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
58;= Co5g	221;~B5	226;~B12
		 come sale con HCl
8;= B4A ~B3a/B3/B4a	230;~Co5a	64;= Co8
		
84;~Co3; NMR*	128;~Co5a	233;~B1/B2a
		
227;~Co5a	73;~Co7	19;= B11
		 come sale con HCl
65;~B5 b-1	231;~Co5f	234;= B11
		
228;~B5	59;= Co5h	116;= Co40

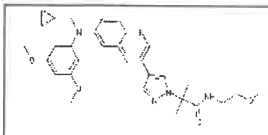
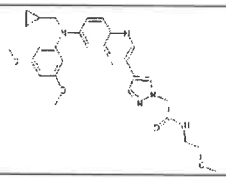
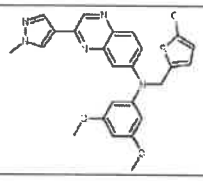
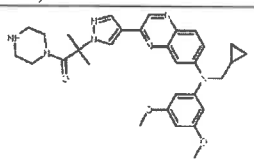
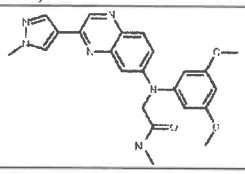
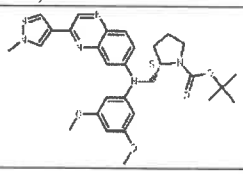
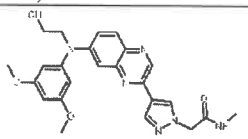
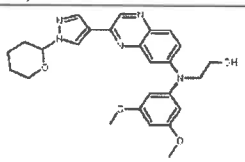
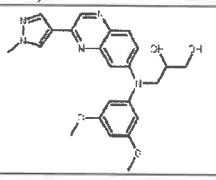
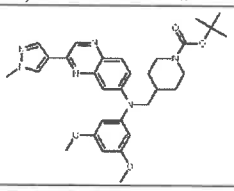
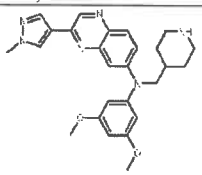
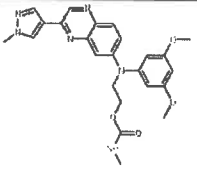
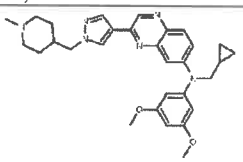
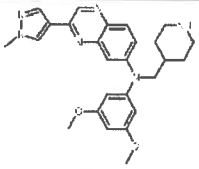
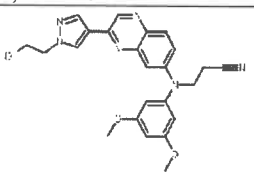
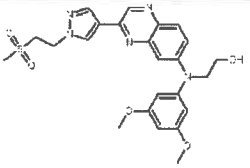
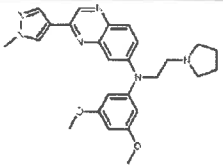
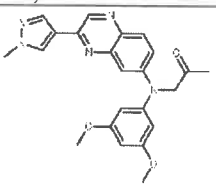
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 come sale con HCl		 come sale con HCl
229;~Co6	52;= Co5b	130;~Co6; NMR*
		
117;~B9c	232;~B5	235;~Co7
	 come sale con HCl	
69;= Co11	68;= Co10	242;~B5
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
236;~B5	239;~Co7	243;~Co6
		 come sale con HCl
237;~B5	240;~Co7	244;~Co5a

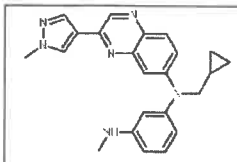
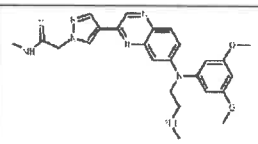
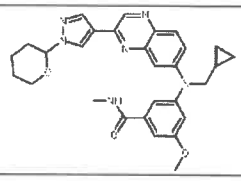
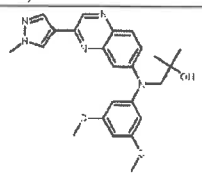
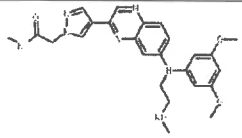
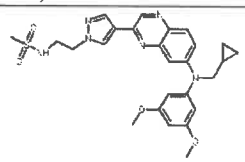
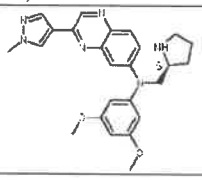
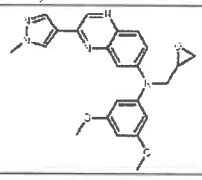
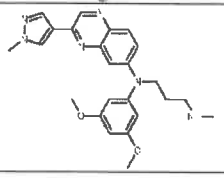
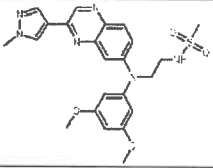
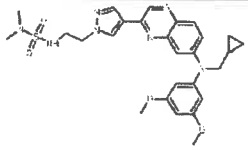
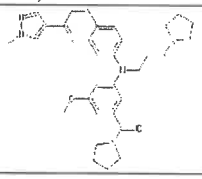
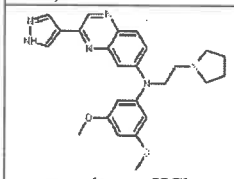
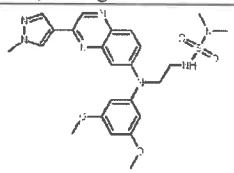
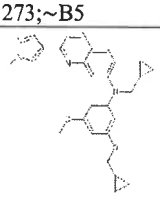
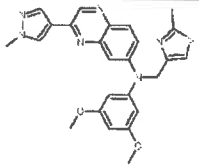
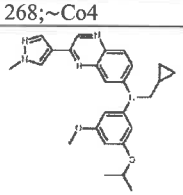
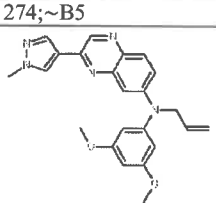
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 come sale con HCl		
238;~B1/B2a	67;~B5	245;~B5
		
66;= Co9	50;~Co5a	246;~B12
	 come sale con HCl	
2;~B1a/B17;= B50	241;~Co2/B5	24;= B15
		 come sale con HCl
113;~B6	55;= Co5d	247;= B15
		
248;~B12	252;~B5	256;~B5
		
249;~B1/B2a	253;~B12	26;= B17

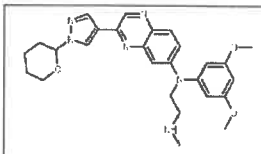
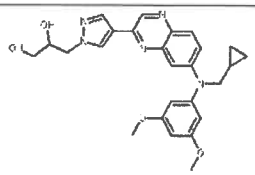
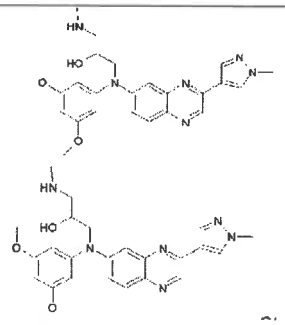
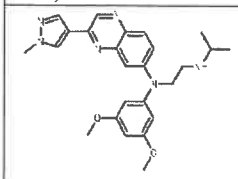
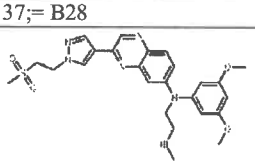
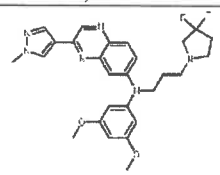
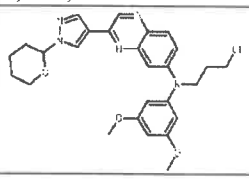
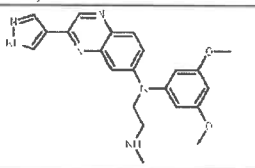
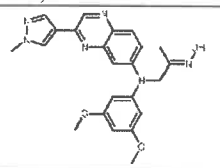
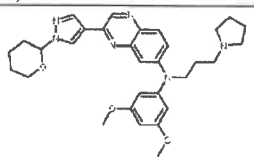
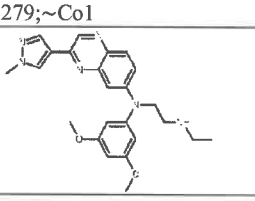
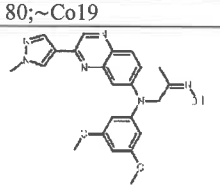
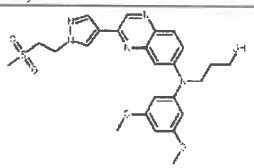
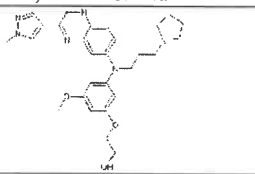
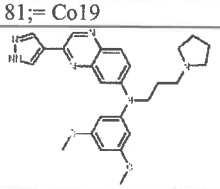
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
250;~B12	254;~B12	257;~B5
		
251;~Co7	74;= Co14	258;~B13
		
21;= B12a/~B1/B2a	255;~B1/B2a/B3/B4a	75;= Co15/Co16
		
71;~B5	70;= Co12	7;~ B3/B3A
	 come sale con HCl	
72;= Co13	70a;= Co12	259;~B14
	 come sale con HCl	
260;~B1/B2a	264;~B3/B4a	82;~Co38

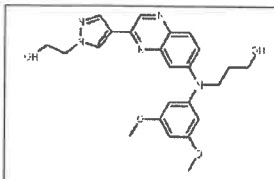
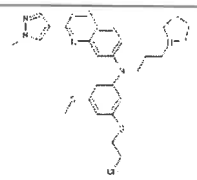
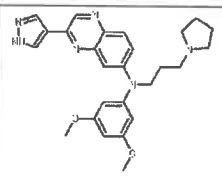
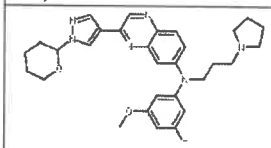
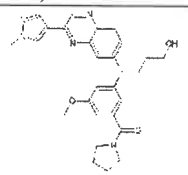
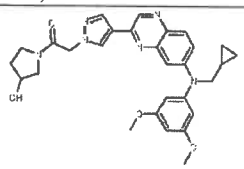
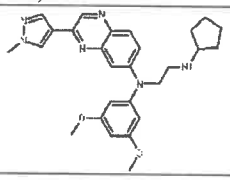
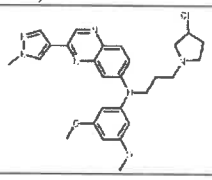
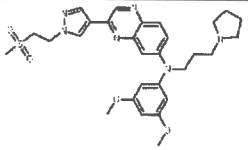
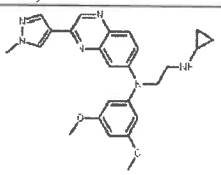
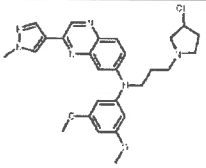
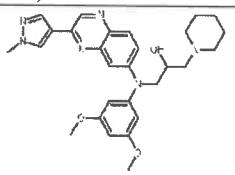
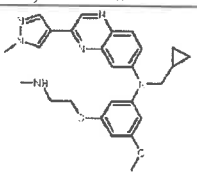
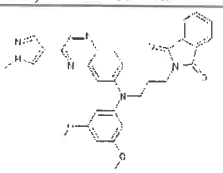
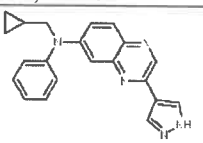
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
27;= B18	265;~B3/B4a	270;~B5
	 come sale con HCl	
78;= Co16/~B6	266;~B3/B4a	271;~Co5g
		
261;~Co12	76;~B5	272;~Co2
		
262;~Co4	267;~Co5g	273;~B5
 come sale con HCl		 come sale con HCl
25;= B16	268;~Co4	274;~B5
	 come sale con HCl	
263;~B5	269;~B5	121;~B5

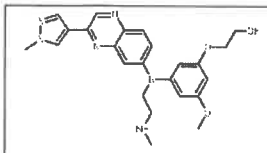
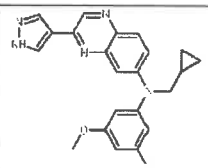
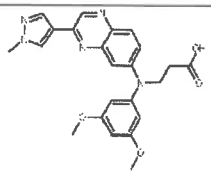
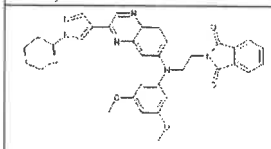
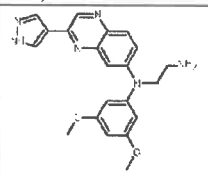
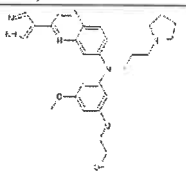
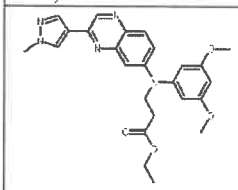
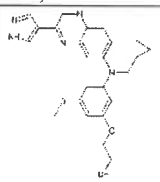
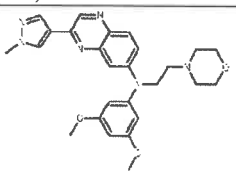
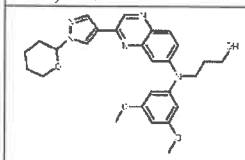
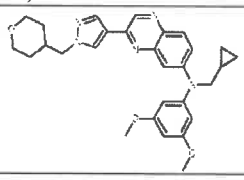
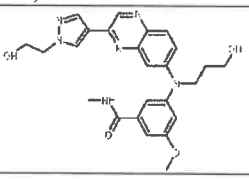
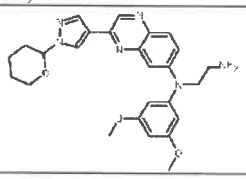
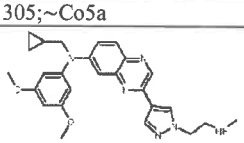
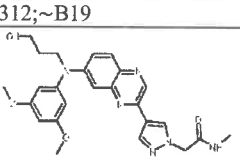
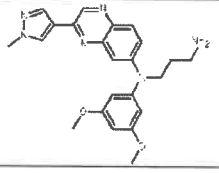
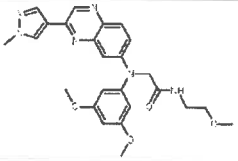
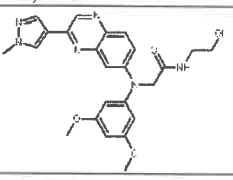
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		 come sale con HCl
275;~B3/B4a	37;= B28	79a e 79;= Co18
		 come sale con HCl
4;= B3; NMR*	278;~B3/B4a	602;~B3/B4a
		
9;~B5	279;~Co1	80;~Co19
		
45;~Co2	280;~B3a/B3/B4a	81;= Co19
		
276;~B1/B2a	281;~B15	284;~Co1

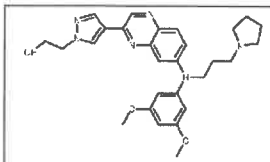
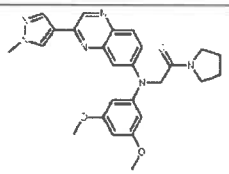
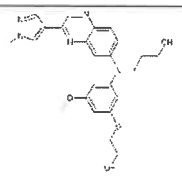
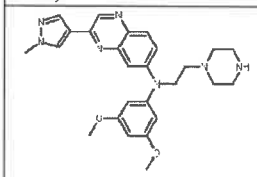
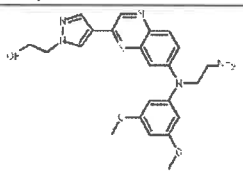
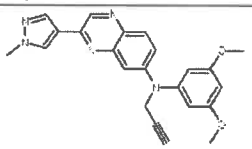
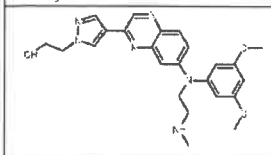
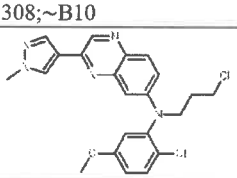
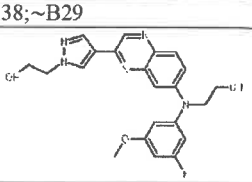
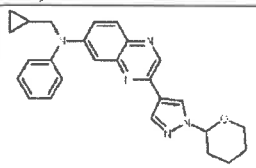
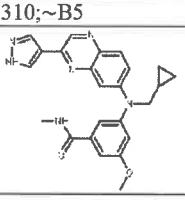
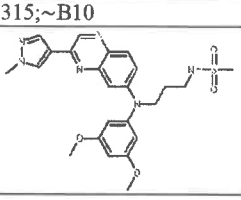
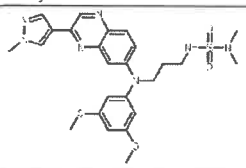
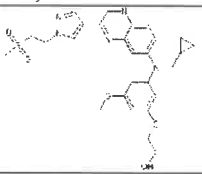
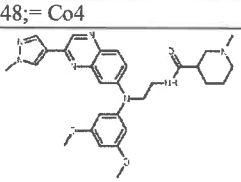
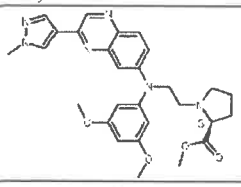
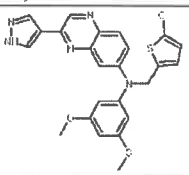
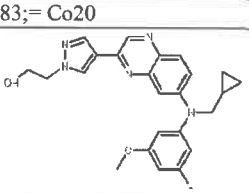
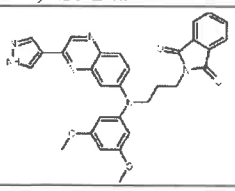
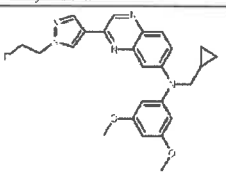
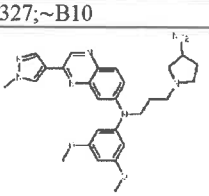
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

	 come sale con HCl	 come sale con HCl
28;= B19	282;~B15	285;~Co1
	 come sale con HCl	
277;~B5	283;~B2b	20;= B12
		
286;~B3/B4a	88;~Co2/B3/B4a	295;~Co5f
	 come sale con HCl	
287;~B3/B4a	291;~Co2/B3/B4a	296;~Co18
		 come sale con HCl
29;= B20	292;~B3/B4a	54;~Co1

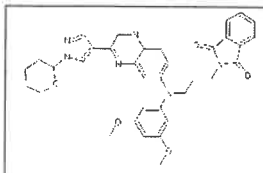
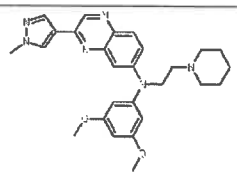
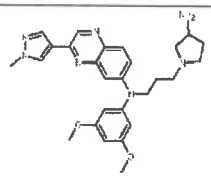
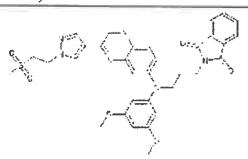
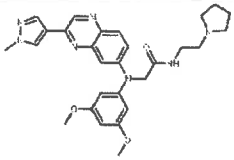
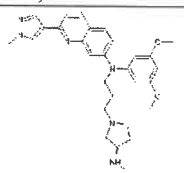
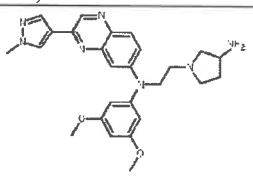
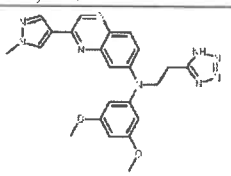
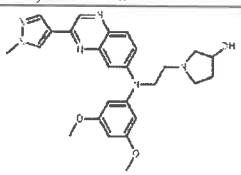
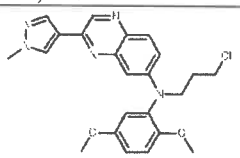
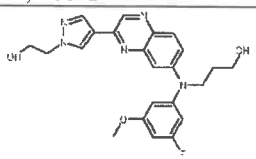
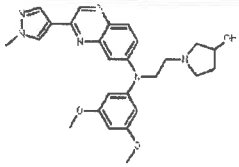
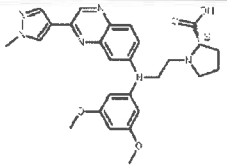
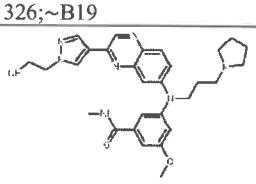
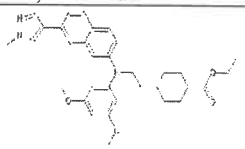
Marco Giovanni Mari
USBM - 0P1-090

 come sale con HCl		 come sale con HCl
288;~B15	293;~Co1	297;~Co8
	 come sale con HCl	
289;~B3/B4a	294;~Col	298;~B8
		 come sale con HCl
290;~B5	16;= B8	299;~B3/B4a
		
49;~B1	305;~Co5a	312;~B19
		
301;~Co3	61;= Co6	313;= B36
		
93;~Co3; NMR;= B52*	306;~Co14	314;-Co14

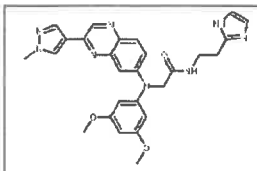
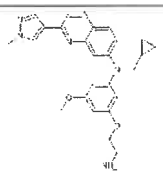
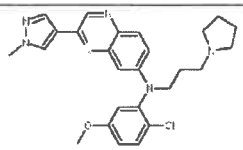
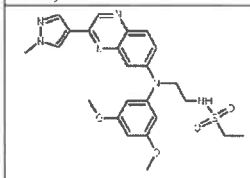
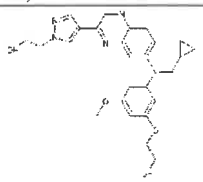
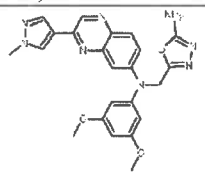
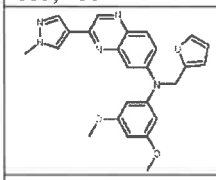
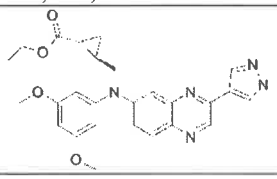
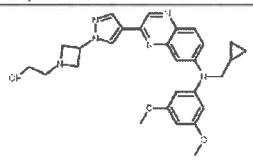
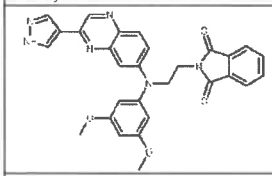
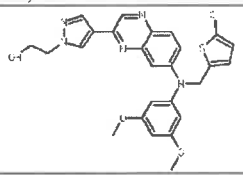
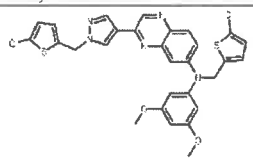
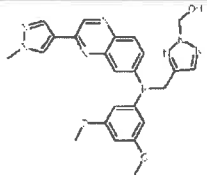
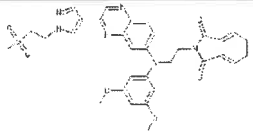
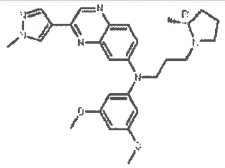
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 come sale con HCl		
302;~B10	307;~Co14	30;= B21
 come sale con HCl	 come sale con HCl	
303;~B3/B4a	308;~B10	38;~B29
		
304;~B10	310;~B5	315;~B10
		
123;= A9c/~B5	311;~Co1	48;= Co4
		
316;~Co4	57;= Co5f	83;= Co20
		
317;~B3/B4a	323;~B9a	327;~B10
		
318;~Co1	85;= Co21	328;~B7

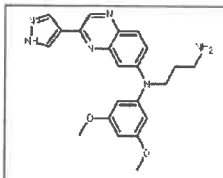
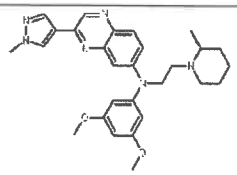
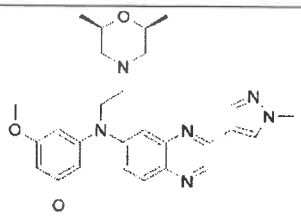
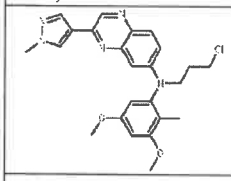
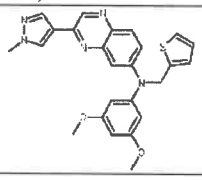
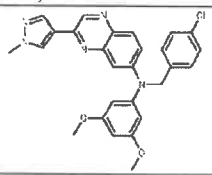
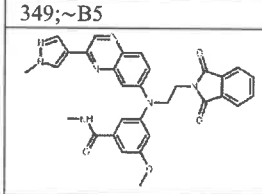
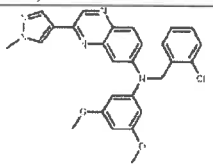
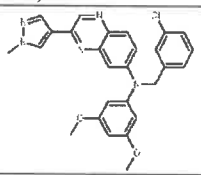
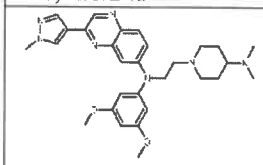
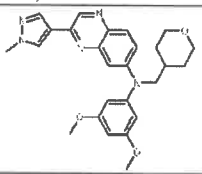
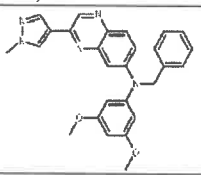
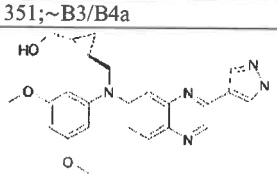
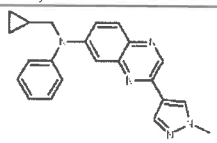
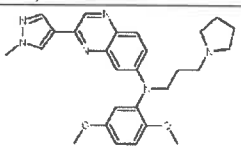
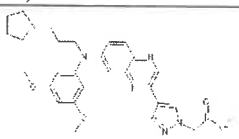
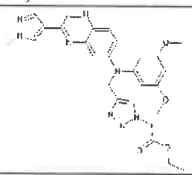
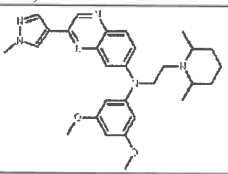
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		 come sale con HCl
319;~B3/B4a	324;~B3/B4a	329;~B7
		 come sale con HCl
320;~Co5f	325;~Co14	330;~B3/B4a
 come sale con HCl		
321;~B7	86;= Co22	331;~B3/B4a
		 come sale con HCl
322;~B5	326;~B19	332;~B3/B4a
 come sale con HCl		
333;~Co8	339;~B10	343;~B3/B4a

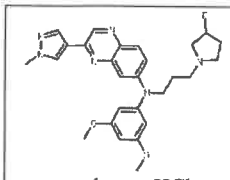
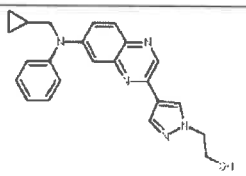
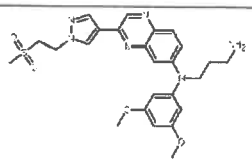
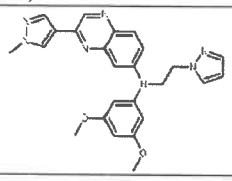
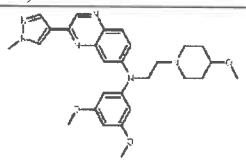
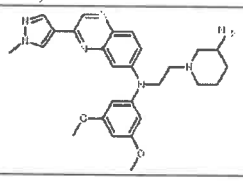
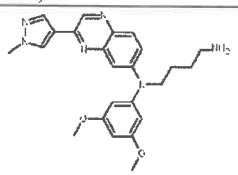
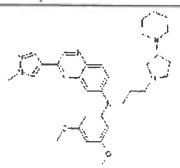
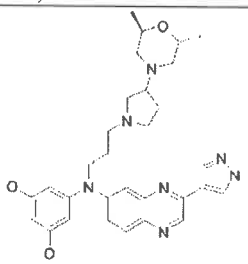
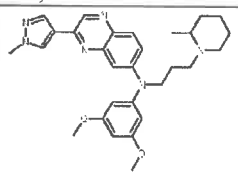
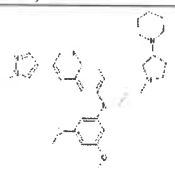
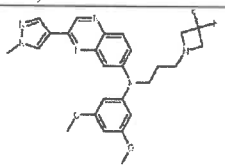
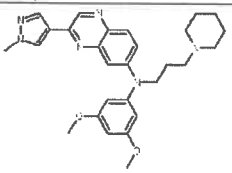
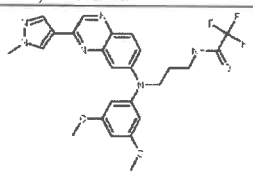
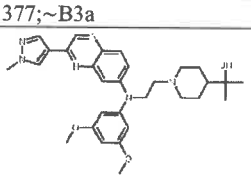
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		 come sale con HCl
334;~Co14	32;= B23	344;= Co2A
	 come sale con HCl	
335;~Co4	131;~B8; NMR*	31;= B22
		
336;~B5	90;~B5	345;~B14
		
337;~Co1	340;~B14	346;~B9
		 come sale con HCl
109;= Co36	341;~Co5f	347;~B3/B4a

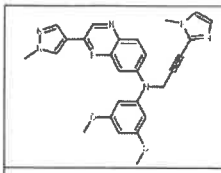
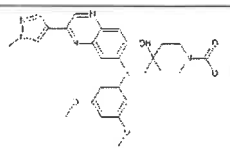
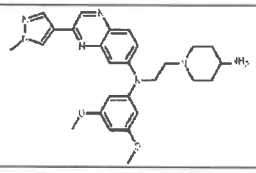
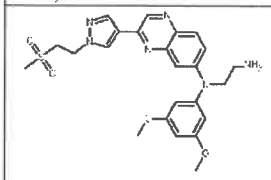
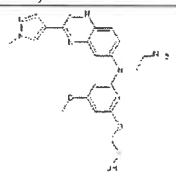
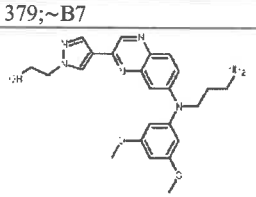
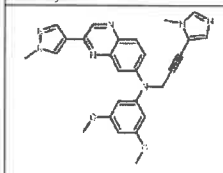
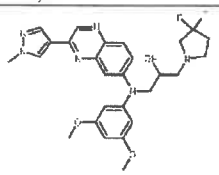
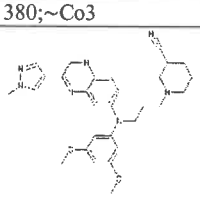
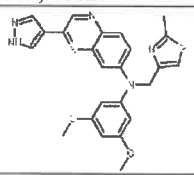
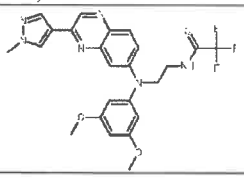
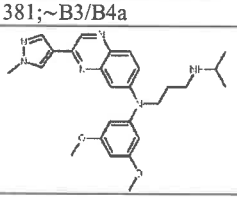
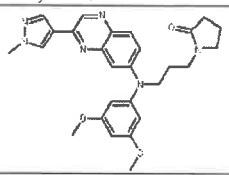
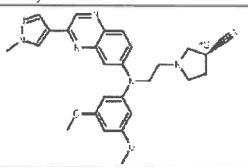
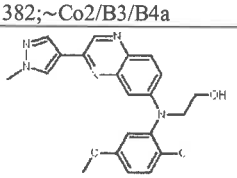
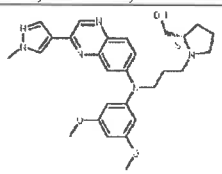
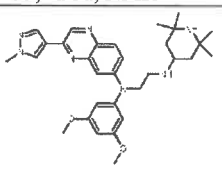
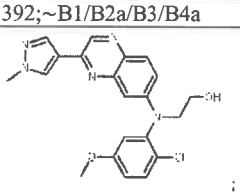
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

	 come sale con HCl	 come sale con HCl
338;~Co1/Co3	342;~B3/B4a	348;~B3/B4a
		
349;~B5	354;~B5	358;~B5
		
350;~B3/B4a	355;~B5	359;~B5
		
351;~B3/B4a	356;~B5	360;~B5
		 come sale con HCl
89;= Co24	53;= Co5c	361;~Co2
		
352;~B12	91;= Co25	362;~B3/B4a

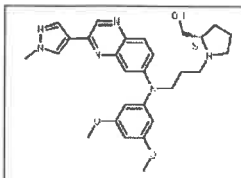
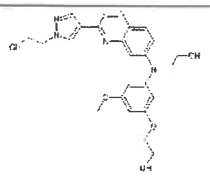
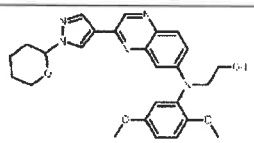
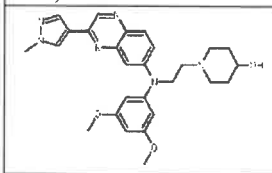
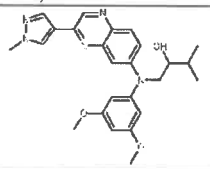
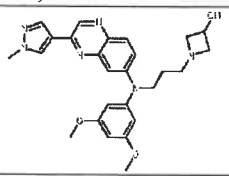
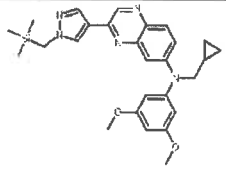
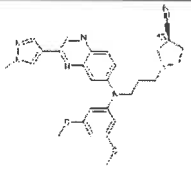
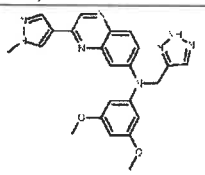
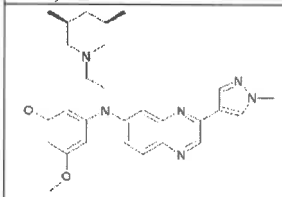
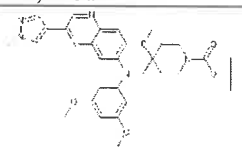
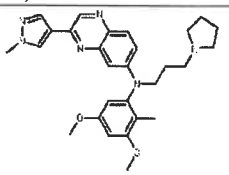
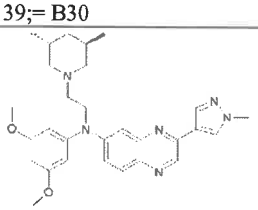
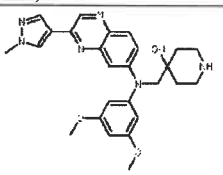
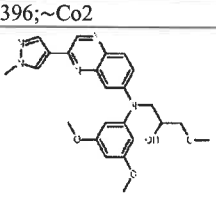
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 come sale con HCl		
87;= Co23	18;= B10	363;~Co3
		
353;~B3/B4a	357;~B3/B4a	364;~B7
		 come sale con HCl
365;~Co3	371;~B3/B4a	376;~B3/B4a
 come sale con HCl	 come sale con HCl	
366;~B3/B4a	372;~B3/B4a	377;~B3a
 come sale con HCl		
367;~B3/B4a	92;= Co26	378;~B3/B4a

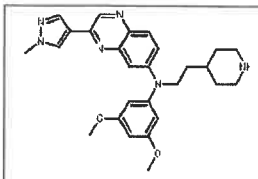
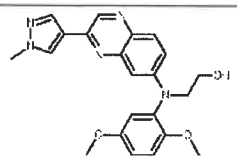
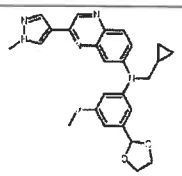
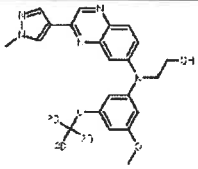
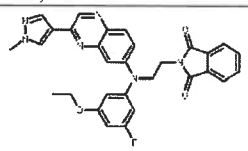
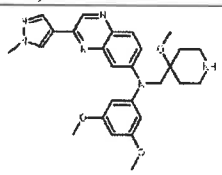
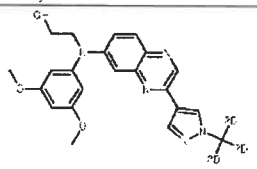
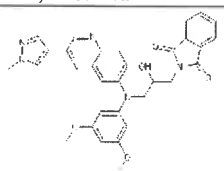
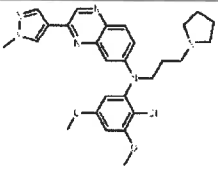
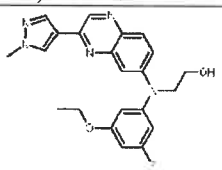
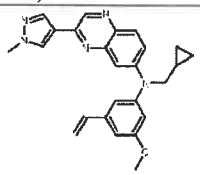
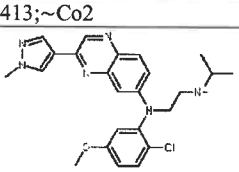
Marco Giovanni Mari
USBM ~~CPI~~ 090

		
300;= Co27	115;~B6	379;~B7
	 come sale con HCl	
368;~Co3	373;~B15	380;~Co3
	 come sale con HCl	
369;~Co27	374;~Co18	381;~B3/B4a
		
370;~B9b	375;~Co26	382;~Co2/B3/B4a
		
132;~B3/B4a; NMR*	133;~B3a; NMR*	392;~B1/B2a/B3/B4a
		 come sale con HCl
108;~B3/B4a	386;~B3/B4a	393;~B1/B2a/B3/B4a

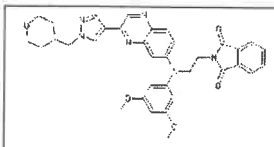
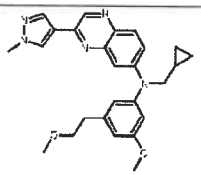
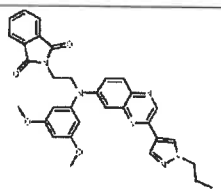
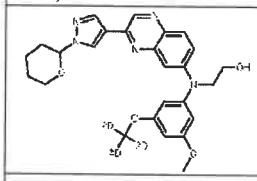
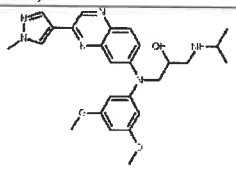
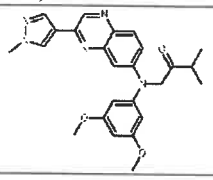
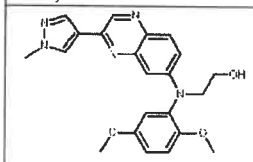
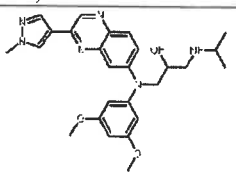
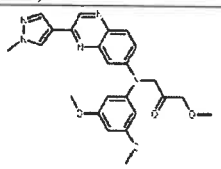
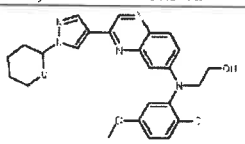
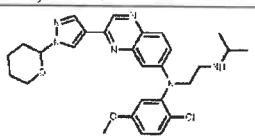
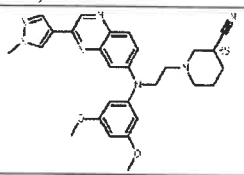
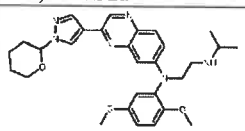
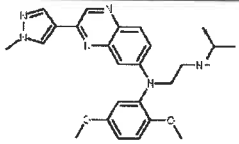
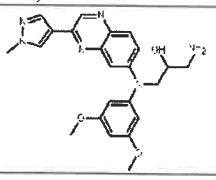
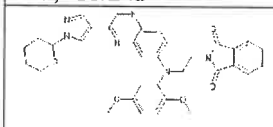
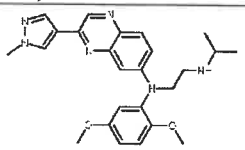
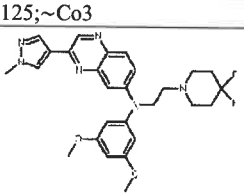
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

 come sale con HCl		
383;~B3/B4a	387;~B8	394;~B1/B2a
		
384;~B3/B4a	389;~B6	395;~B3a
	 come sale con HCl	
385;~Co5c	390;~B3a	94;= Co28
		 come sale con HCl
39;= B30	114;= Co39	396;~Co2
 come sale con HCl		
40;= B30	391;~Co12	397;~B6

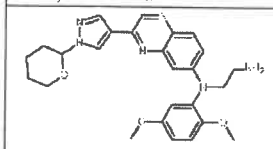
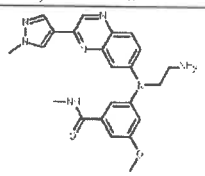
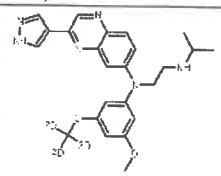
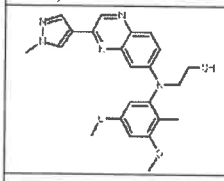
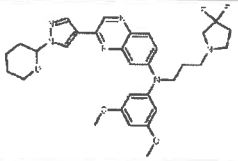
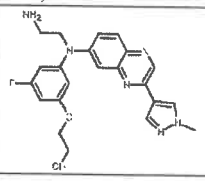
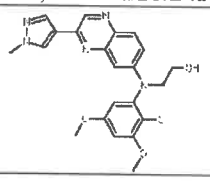
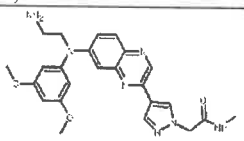
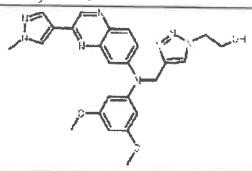
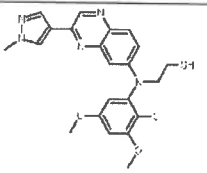
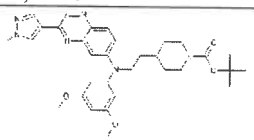
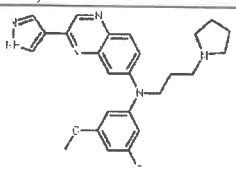
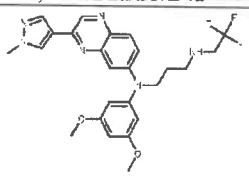
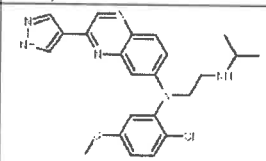
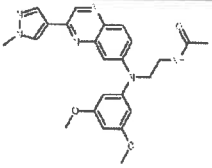
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

	 come sale con HCl	
398;-Co12	405;~B1/B2a/B3/B4a	411;~B13
		 come sale con HCl
399;~B1/B2a	406;~B3/B4a	412;~Co12
		 come sale con HCl
400;~B1/B2a	124;~B6/Co18	413;~Co2
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
401;~B1/B2a	407;~B5	414;~B3/B4a

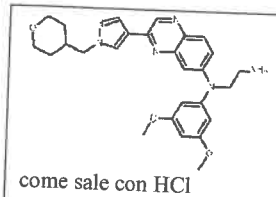
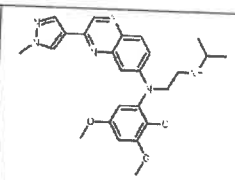
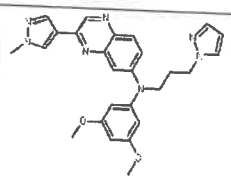
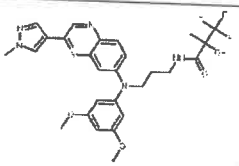
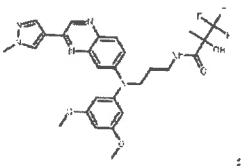
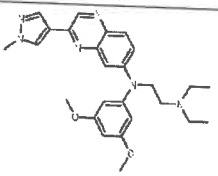
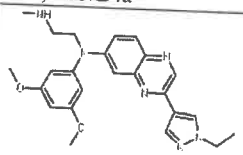
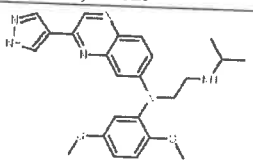
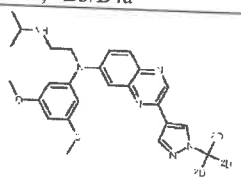
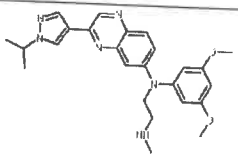
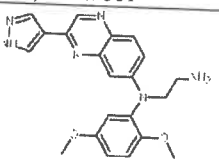
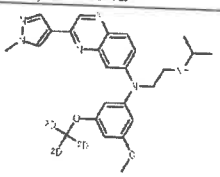
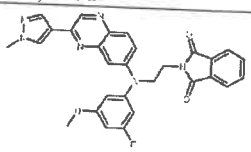
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

	 come sale con HCl	
402;~Co5a	408;~B5	415;~Co5a
		
403;~B1/B2a	409;~Co18	416;~Co38
	 come sale con HCl	
404;~B1/B2a/B3/B4a	410;~Co18	417;~Co38
		
418;~B1/B2a	425;~B3/B4a	430;~B3/B4a
		
419;~B3/B4a	426;~B3/B4a	125;~Co3
	 come sale con HCl	

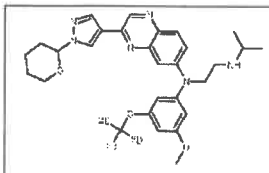
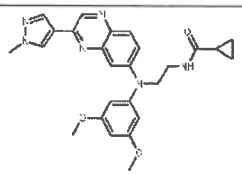
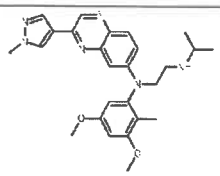
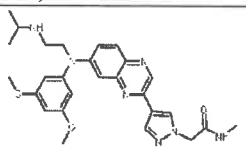
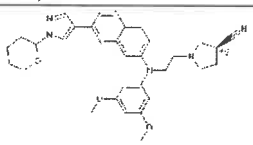
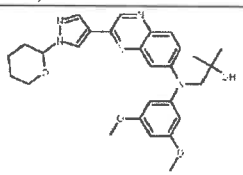
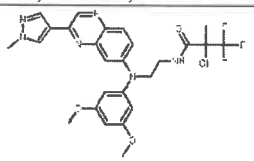
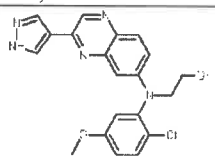
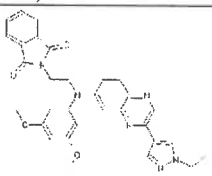
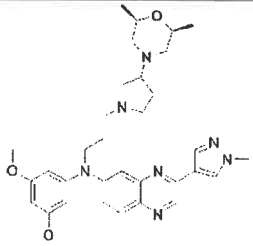
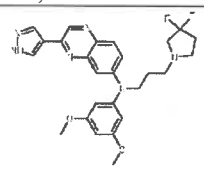
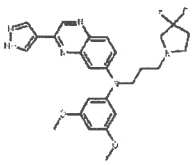
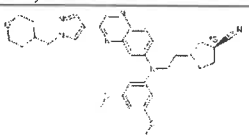
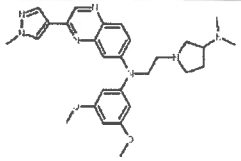
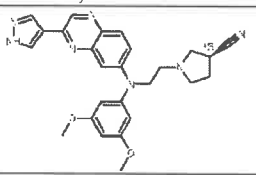
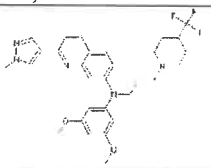
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

420;~ B3/B4a	427;~ B3/B4a	431;~B3a/B3/B4a
		 come sale con HCl
421;~Co3	428;~Co3	432;~Co1
		
422;~B1/B2a/B3/B4a	6;~B3a	433;~B15
		
423;~B1/B2a/B3/B4a	34;= B25	434;~Co24
 come sale con HCl		 come sale con HCl
424;~B1/B2a/B3/B4a	429;~B5	435;~Co1
	 come sale con HCl	
5;= B1a/B4a/b; NMR*	440;~Co1	447;~Co4

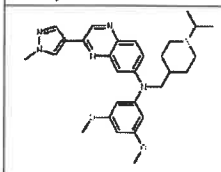
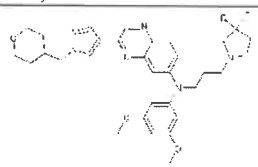
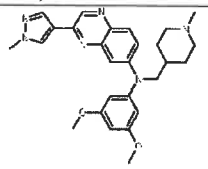
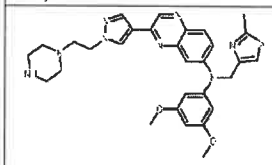
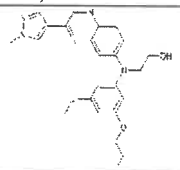
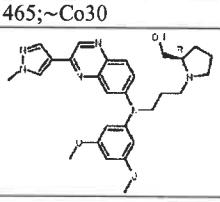
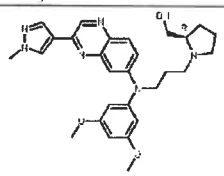
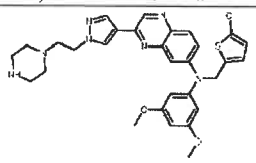
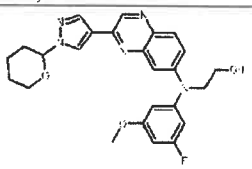
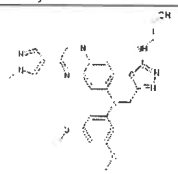
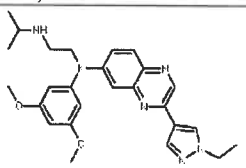
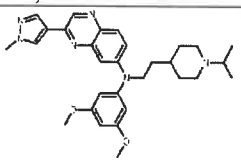
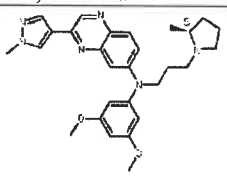
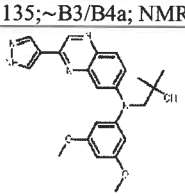
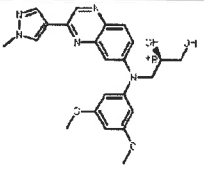
Marco Giovanni Mari
USBM ~~CPI~~ 090

 come sale con HCl	 come sale con HCl	 come sale con HCl
436;~Co3	441;~B3/B4a	448;~B3/B4a
 e  come sale con HCl		
95a e 95;= Co29	442;~B3/B4a	449;~B3/B4a
		 come sale con HCl
437;~B10/Co1	443;~B3/B4a	450;~B3a
 come sale con HCl		
438;~Co1	444;~B3/B4a	451;~B3/B4a

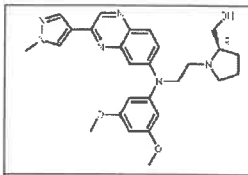
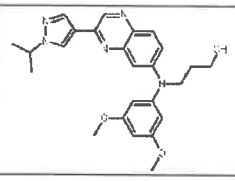
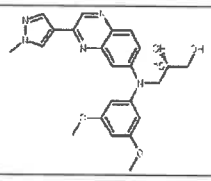
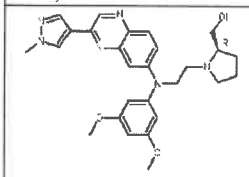
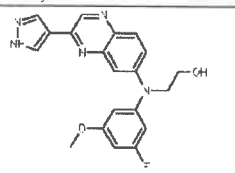
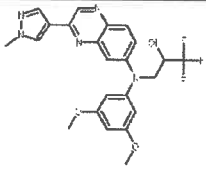
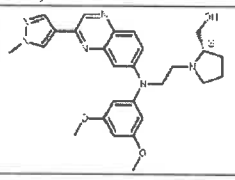
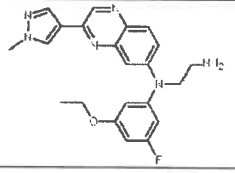
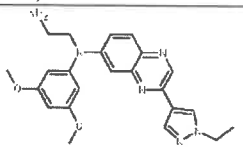
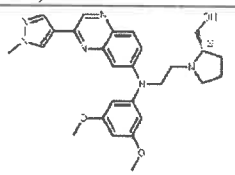
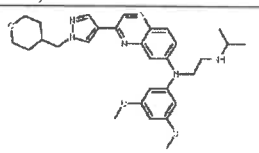
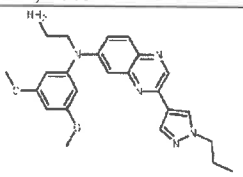
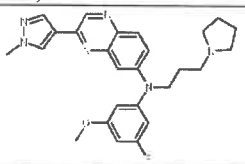
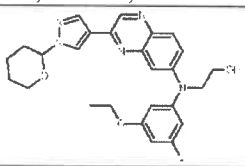
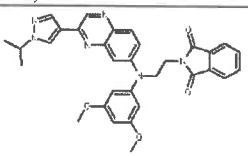
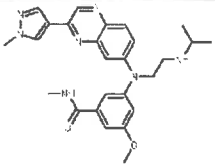
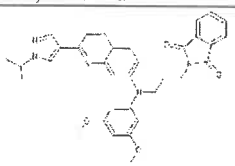
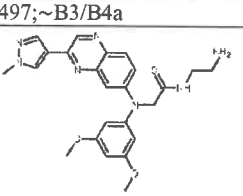
Marco Giovanni Mari
USBM ORL-090

		 come sale con HCl
439;~B3/B4a	445;~Co4	452;~B3/B4a
 come sale con HCl		
134;~B3/B4a; NMR*	446;~B3/B4a	461;~B6
	 sale con HCl	
454;~Co29	453;~Co1	462;~Co5c
 come sale con HCl	 e  come sale con HCl	
455;~B3/B4a	44a e 44;= Co1	463;~Co5a
		

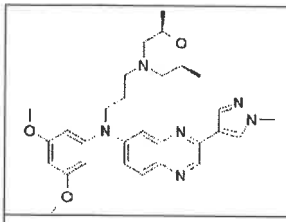
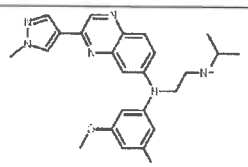
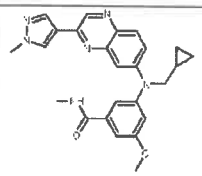
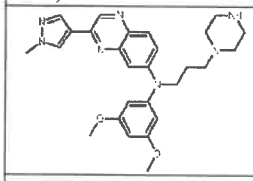
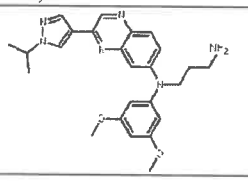
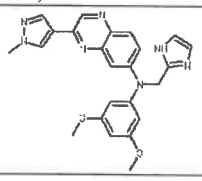
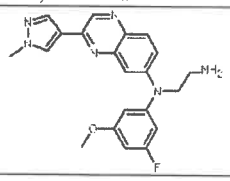
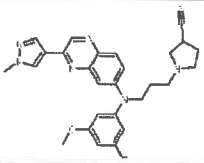
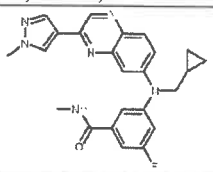
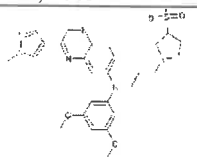
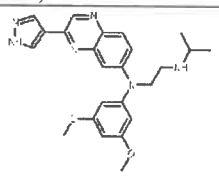
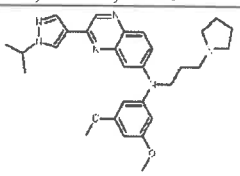
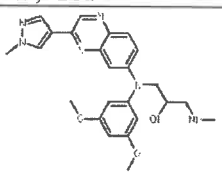
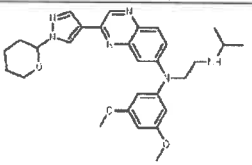
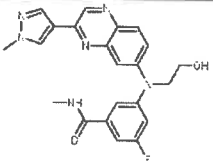
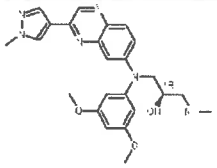
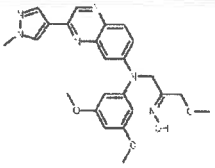
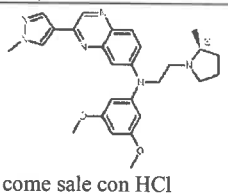
Marco Giovanni Mari
USBM SPI 090

456;~B3/B4a	458;~Co1	464;~B3a
	 come sale con HCl	
96;= Co30	459;~B3a	465;~Co30
		
457;~B9a	460;~B1/B2a/B3/B4a	466;~B3/B4a
	 come sale con HCl	
467;~B3/B4a	474;~B9a	479;~B1
	 come sale con HCl	
468;~B1/B2a	135;~B3/B4a; NMR*	480;~Co30
 come sale con HCl		
469;~B3/B4a	475;~Co1	97;= Co31/~Co15

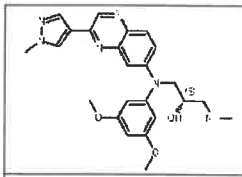
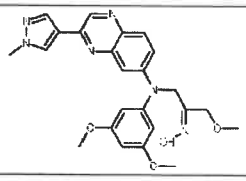
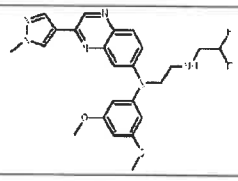
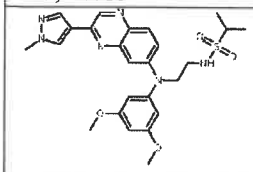
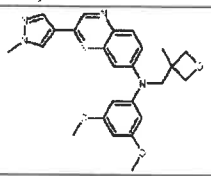
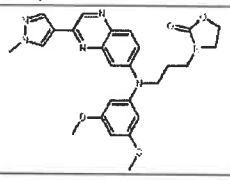
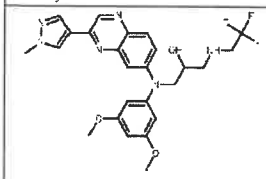
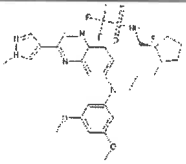
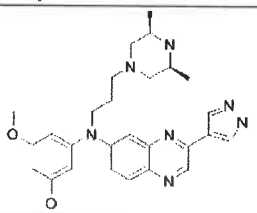
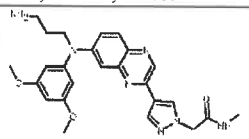
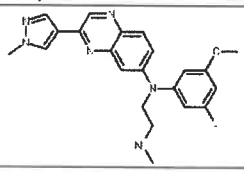
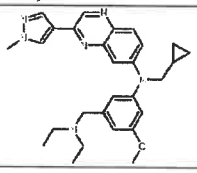
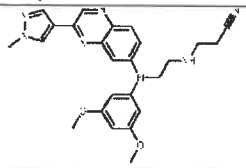
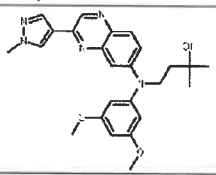
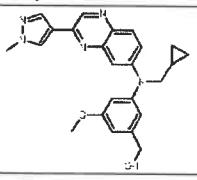
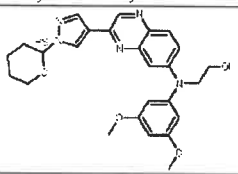
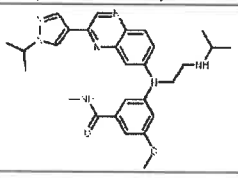
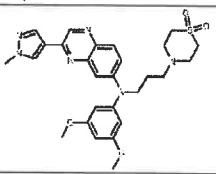
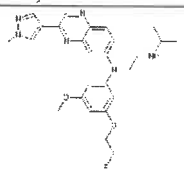
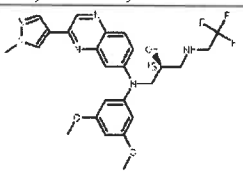
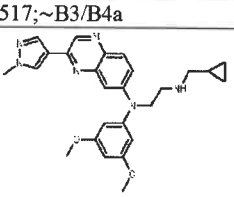
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
470;~B3/B4a	476;~B1/B2a	98;= Co31/~Co15; NMR*
 come sale con HCl		
471;~B3/B4a	477;~Co1	481;~B6
		
472;~B3/B4a	478;~Co3	482;~Co3
 come sale con HCl	 come sale con HCl	 come sale con HCl
473;~B3/B4a	136;~B3/B4a; NMR*	483;~Co3
		
484;~B5	491;~B1/B2a	497;~B3/B4a
		 come sale con HCl
485;~B3/B4a	492;~B3/B4a	119;= Co41b

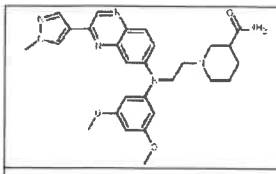
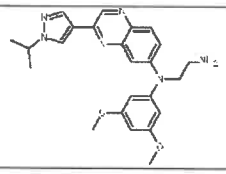
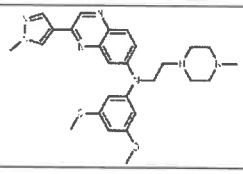
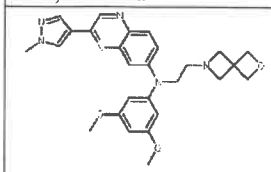
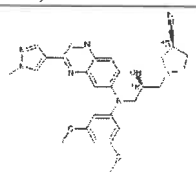
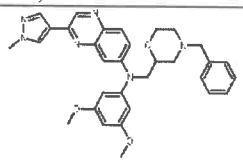
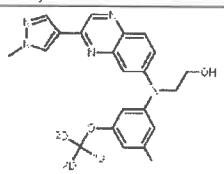
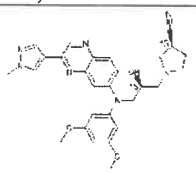
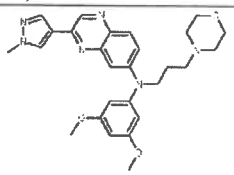
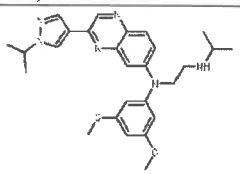
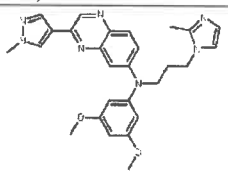
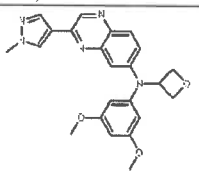
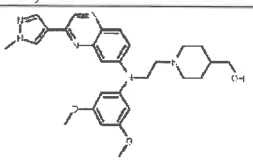
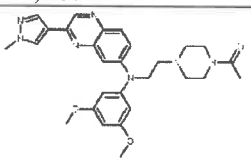
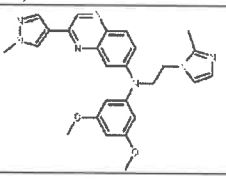
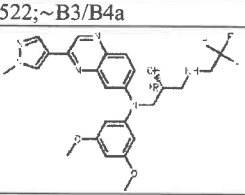
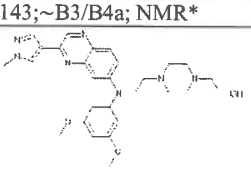
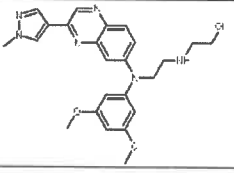
Marco Giovanni Mari
USBM - CRL-090

		
486;~B5	493;~B3/B4a	498;~B5b-1
		
487;~B3/B4a	494;~Co3	99;= Co32; NMR*
		
488;~Co3	495;~B5	138;~B5b-1; NMR*
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
489;~B3a	137;~Co1; NMR*;= B49	499;~Co5
 come sale con HCl		
490;~Col8	496;~B3/B4a	500;~B1/B2a
		 come sale con HCl
501;~Co18	506;~Col9	512;~B3/B4a

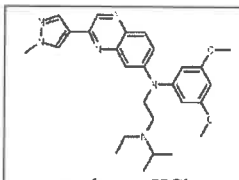
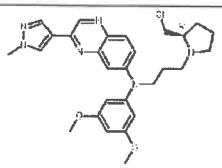
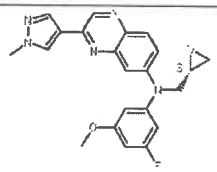
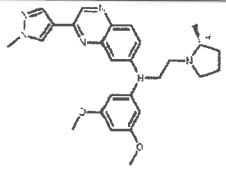
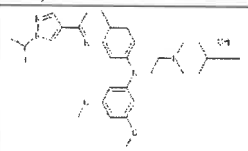
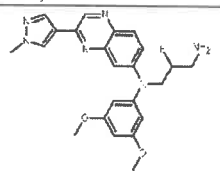
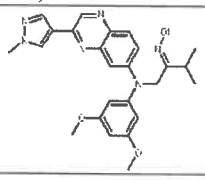
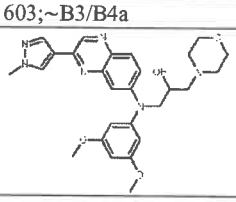
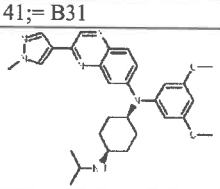
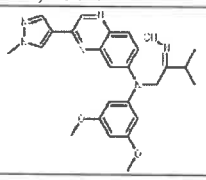
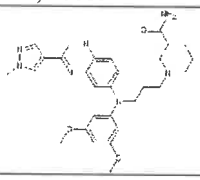
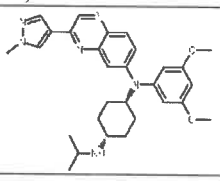
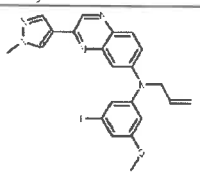
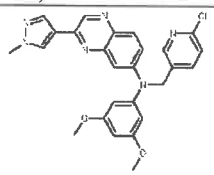
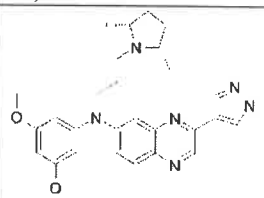
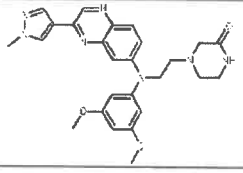
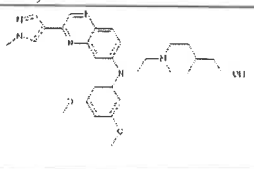
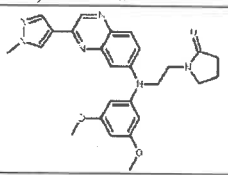
Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

		
502;~Co18	507;~Co19	513;~B3/B4a
		
503;~Co4	508;~B5	514;~B3/B4a
		
139;~Co18; NMR*	509;~B3a	515;~B3/B4a
		
504;~B25	510;~B3/B4a	516;~B5
		
140;~B3/B4a; NMR*	141;~B5/B1/B2a; NMR*	35;= B26
		
505;~B1/B2a	511;~B3/B4a;	517;~B3/B4a
 come sale con HCl		
518;~B3/B4a	142;~Co18; NMR*	529;~B3a

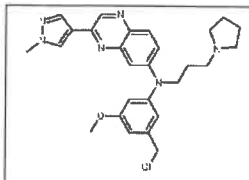
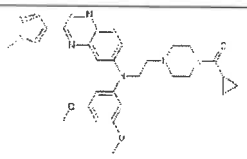
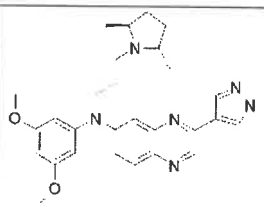
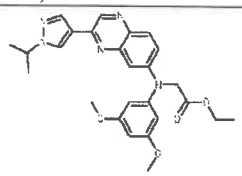
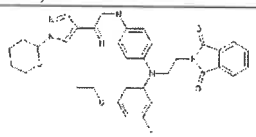
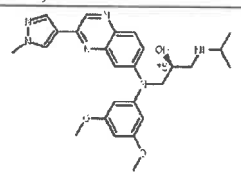
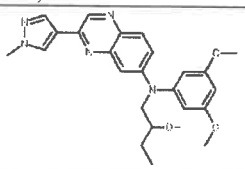
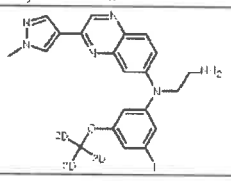
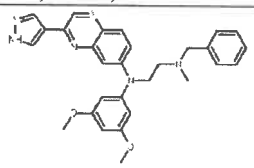
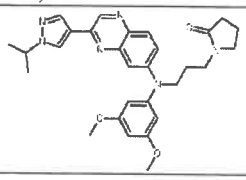
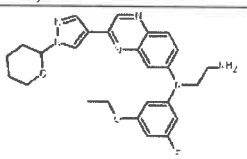
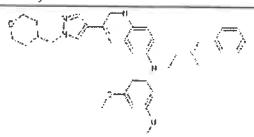
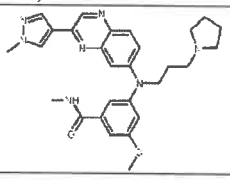
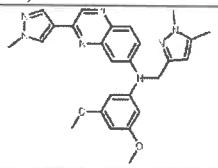
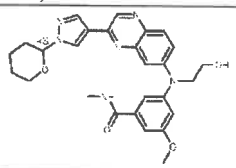
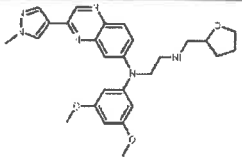
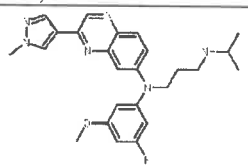
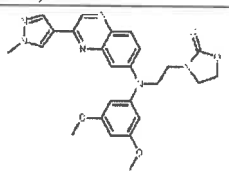
Marco Giovanni Mari
USBM ~~CRL090~~

		
519;~B3/B4a	524;~Co3	530;~B3/B4a
	 come sale con HCl	
102;= Co34	525;~Col8	10;= B5a
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
520;~B1/B2a	526;~Co18	531;~B3/B4a
 come sale con HCl		
521;~B3/B4a	527;~Co2	36;= B27
		
522;~B3/B4a	143;~B3/B4a; NMR*	532;~B3/B4a
		
523;~Co18	528;~B3/B4a	533;~B3a

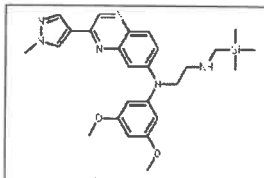
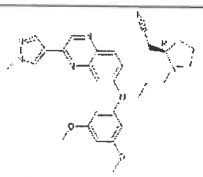
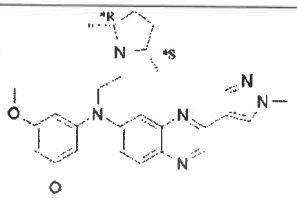
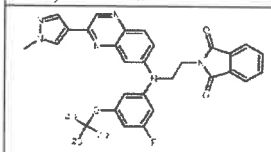
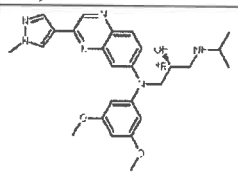
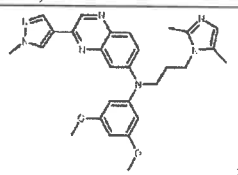
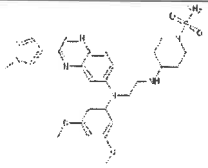
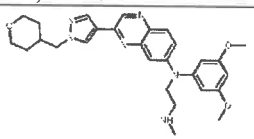
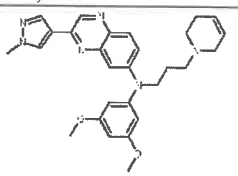
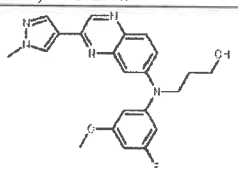
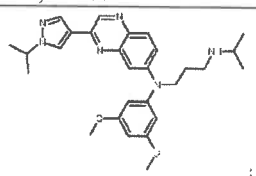
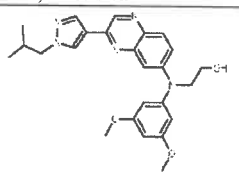
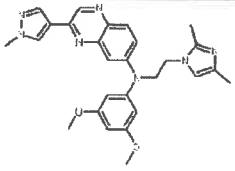
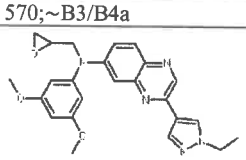
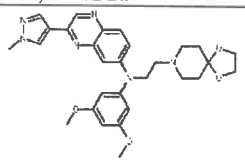
Marco Giovanni Mari
USBM ~~BPI~~ 090

 come sale con HCl		
534;~B3a	104;~A5	545;~B5
 come sale con HCl		
535;~B3/B4a	603;~B3/B4a	41;= B31
		
536;~Co19	540;~Co18	33;= B32
		
537;~Co19	541;~B3/B4a	43;= B32
		 come sale con HCl
538;~B5	542;~B5	546;~B3/B4a
		
144;~B3/B4a; NMR*	543;~B3/B4a	547;~B3/B4a

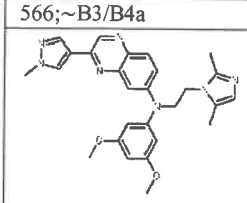
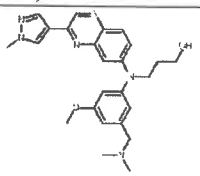
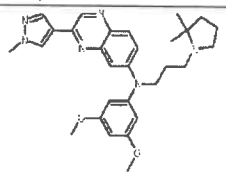
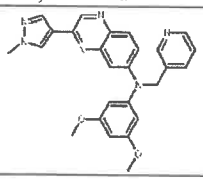
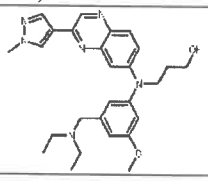
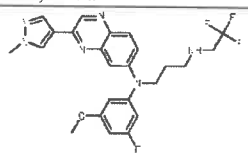
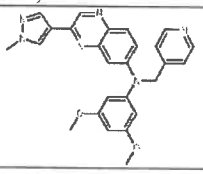
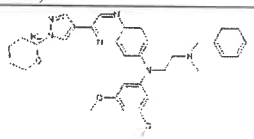
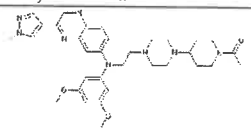
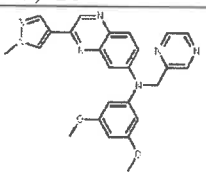
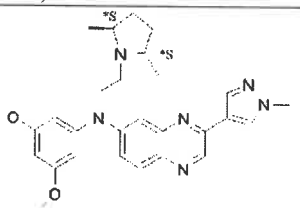
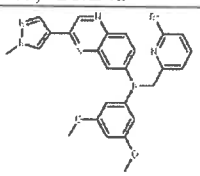
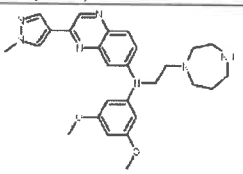
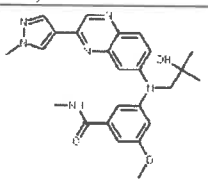
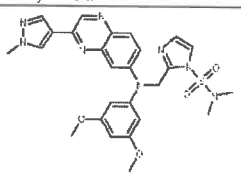
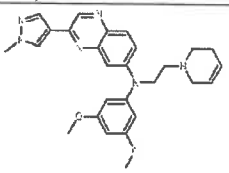
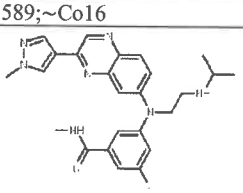
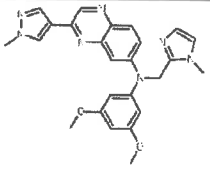
Marco Giovanni Mari
USBM ~~8PI090~~

		 come sale con HCl
539;~B5	544;~Co4	548;~B3/B4a
		 come sale con HCl
549;~B5	47;~B3/B4a	145;~Co18; NMR*
		
550;~B6	556;~Co3	129;~Co1
		
551;~B3/B4a	46;~Co3	111;~Co5a
		
552;~B5	557;~B5a	560;~B1/B2a
 come sale con HCl		
553;~B3a	558;~Co3	561;~B3/B4a

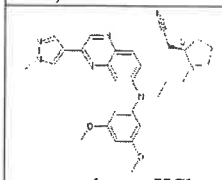
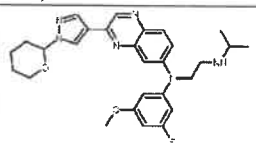
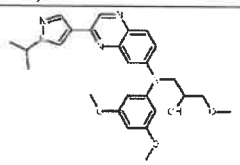
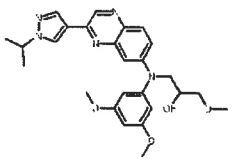
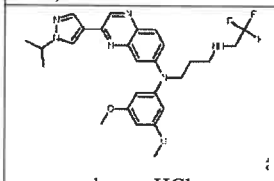
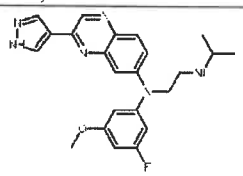
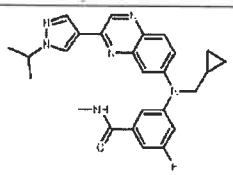
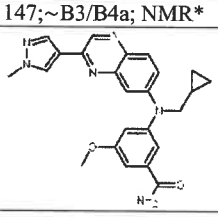
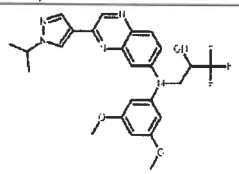
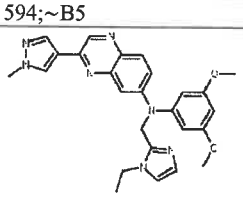
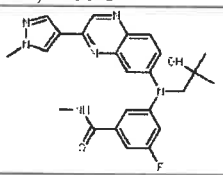
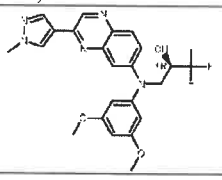
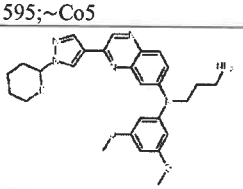
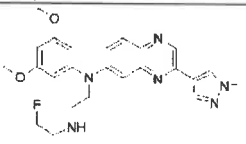
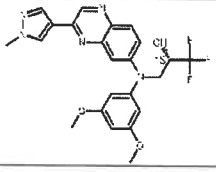
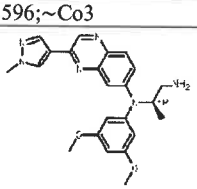
Marco Giovanni Mari
USBM - OPI 090

 come sale con HCl	 come sale con HCl	
554;~B3/B4a	103;= Co35	562;~B3/B4a
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
555;~B3/B4a	559;~Co18	563;= Co2B
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
564;~B3/B4a	110;= Co37	578;~B3/B4a
	 come sale con HCl	
565;~B1/B2a	570;~B3/B4a	579;~B1/B2a
 come sale con HCl		

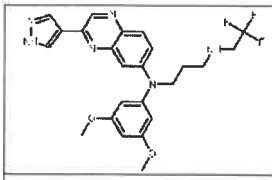
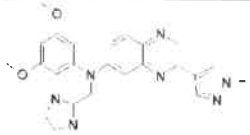
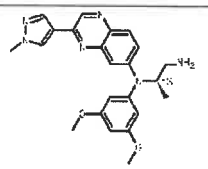
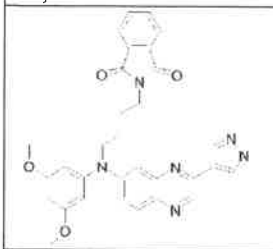
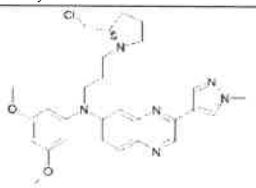
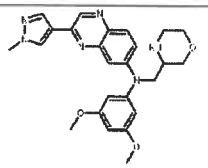
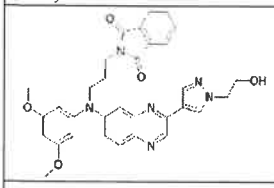
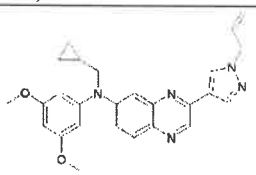
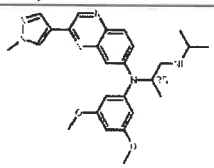
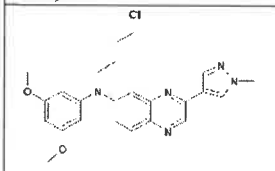
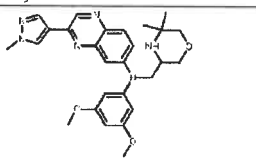
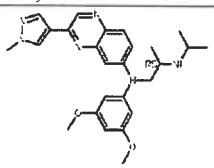
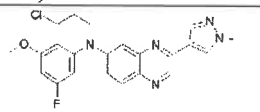
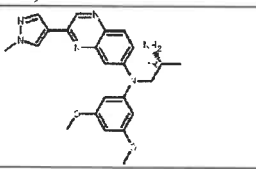
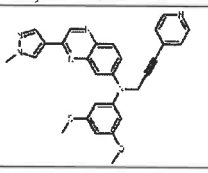
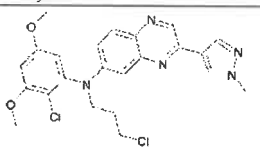
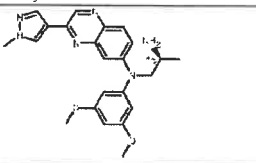
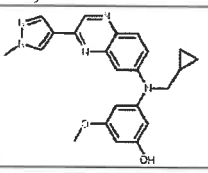
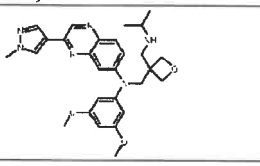
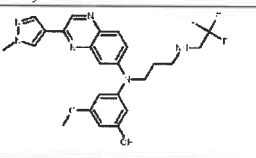
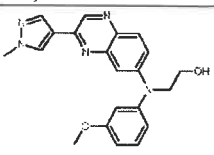
Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

566;~B3/B4a 	571;~B5 	580;= B3B  come sale con HCl
567;~B3/B4a 	574;~B1/B2a 	581;~B3a 
568;~B5 	575;~B1/B2a 	582;~B3/B4a 
569;~B5 	576;~B5 	583;~B3/B4a 
146;~B5; NMR*  .ossalato	577;~B3/B4a 	584;~B5a 
585;~B3/B4a  come sale con HCl	589;~Co16 	100;~B5 b-3 

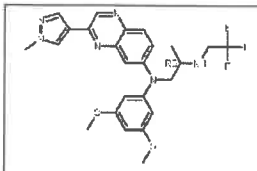
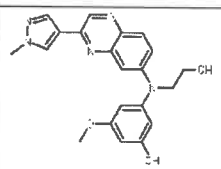
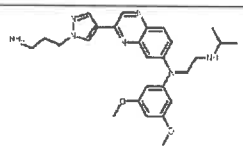
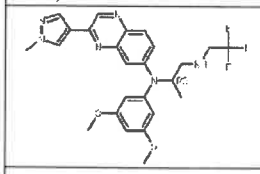
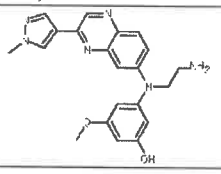
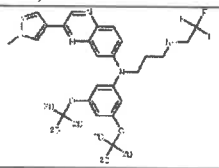
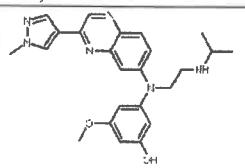
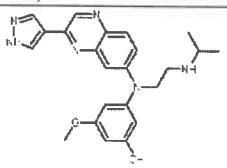
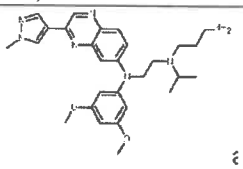
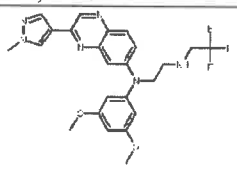
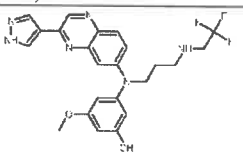
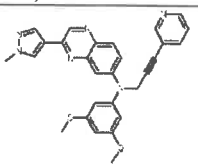
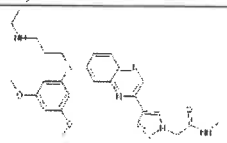
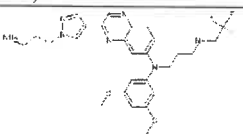
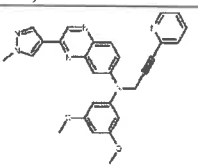
Marco Giovanni Mari
USBM- CPT-090

586;~B3/B4a	590;~B3	101;= Co33
 come sale con HCl		  come sale con HCl
105;= Co35a	591;~B3/B4a	14 e 14a;~B6
 come sale con HCl	 come sale con HCl	
147;~B3/B4a; NMR*	592;~Co1	594;~B5
		
587;~B5b-1	593;~B6	595;~Co5
		
588;~Co16	148;~B6; NMR*	596;~Co3
		
120;= Co42	149;~B6; NMR*	610;= Co46

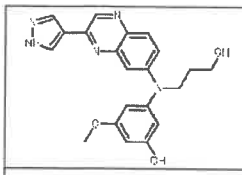
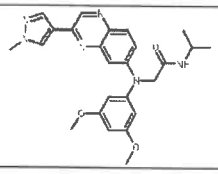
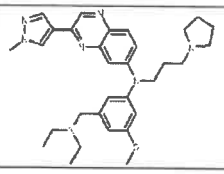
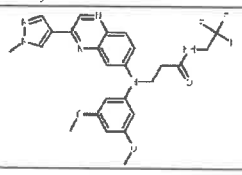
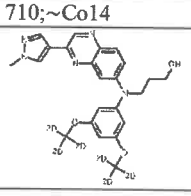
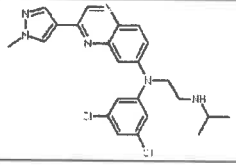
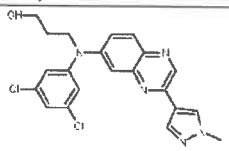
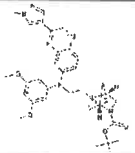
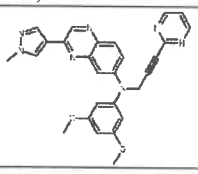
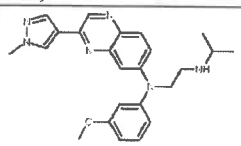
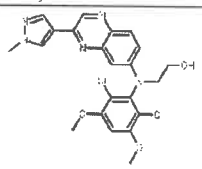
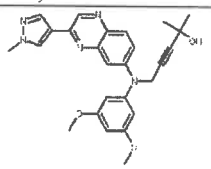
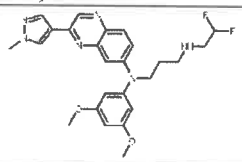
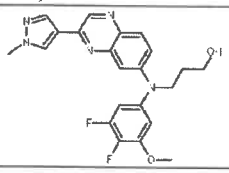
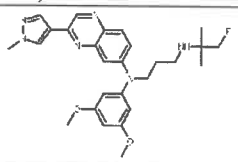
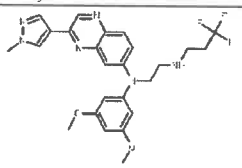
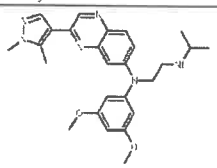
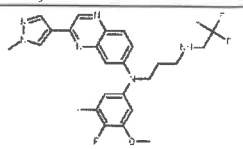
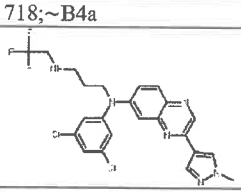
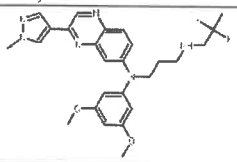
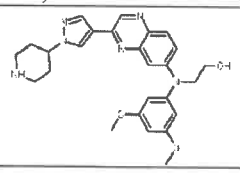
Marco Giovanni Mari
USBM - CRI-090

		
15;~B7	118;= Co41a	611= Co46
		
597;~Co2	126;~A5	697;~B33
		
598;~B1	51;~Co5	698;~Co46
		
		come sale con HCl
599;~B5	604;= B33	699;~Co46
		
600;~B5	608;= Co46	700;~Co27
		
601;~B5	609;= Co46	613;= Co47b
		
701;~B3	705;~B53	712;~B1

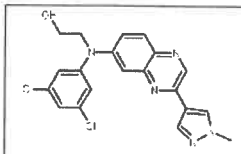
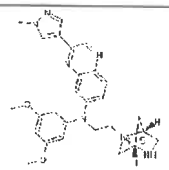
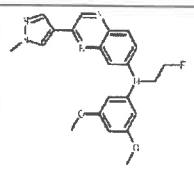
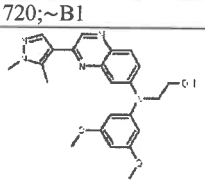
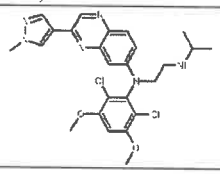
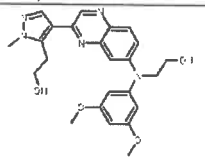
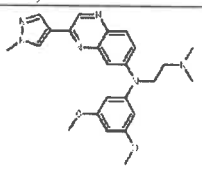
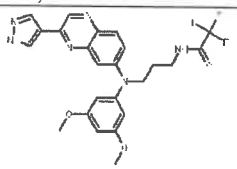
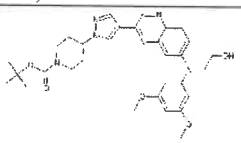
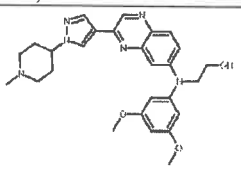
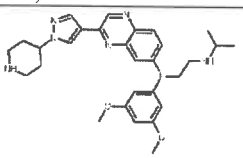
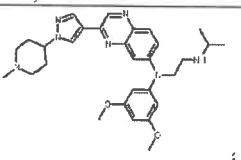
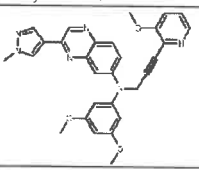
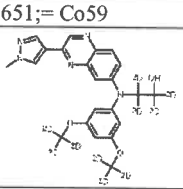
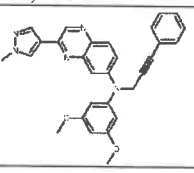
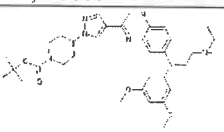
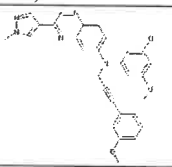
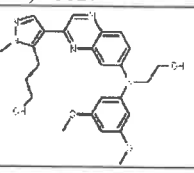
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

		 •trifluoroacetato
702;~Co46	706;~B53	616;= B38
		
703;~Co46	707;~B53	713;~B4
	 come sale con HCl	 come sale con HCl
645;= B53	647;B55	619;= B41
	 come sale con HCl	
704;~B4b	708;~B55	714;~Co27
	 come sale con HCl	
615;= B37	709;~B38	690;~Co27

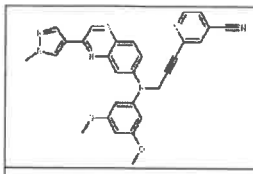
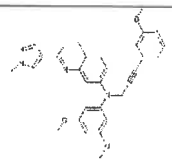
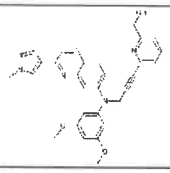
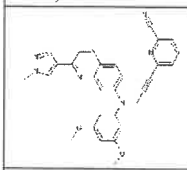
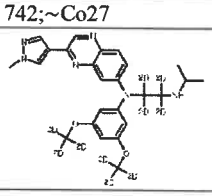
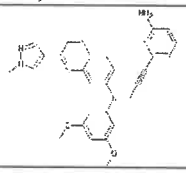
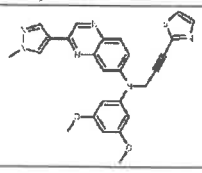
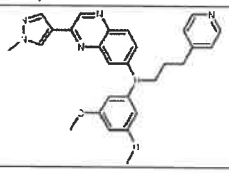
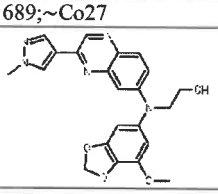
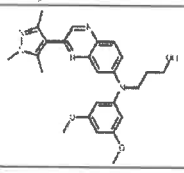
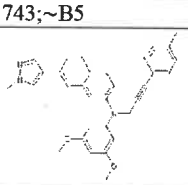
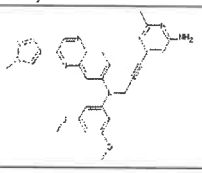
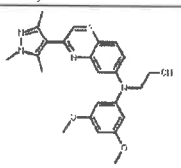
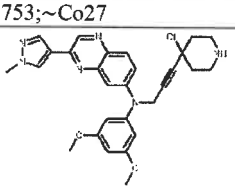
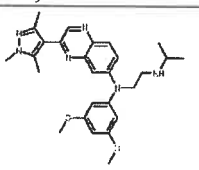
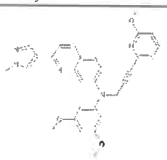
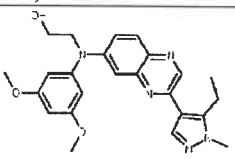
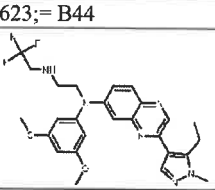
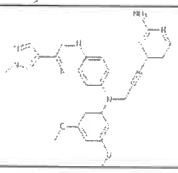
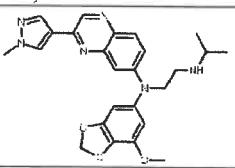
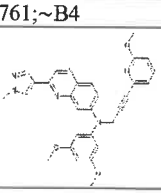
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
646; B54	710;~Co14	721;~B4
		
648;= Co58	711;~B39	722;~B3
		
715;~B2	620;= B42a	731;~Co27
 come sale con HCl		
716;~B3	725;~B1	732;~Co49
		
717;~B4a	726;~B2	733;~B4b
		 come sale con HCl
718;~B4a	727;~B44	734;~B4b
		
719;~Ba	728;~B4b	624;~B11

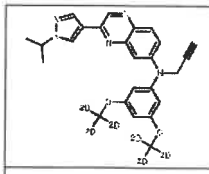
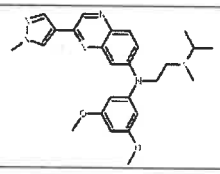
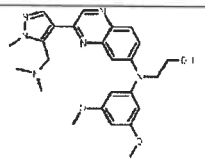
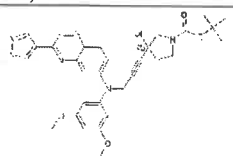
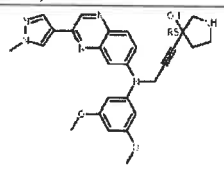
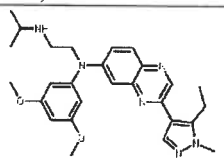
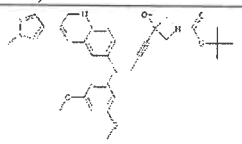
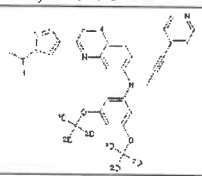
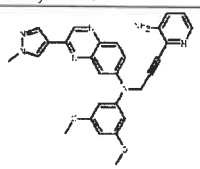
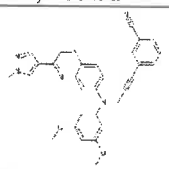
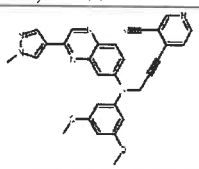
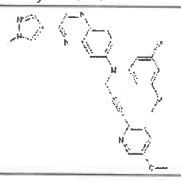
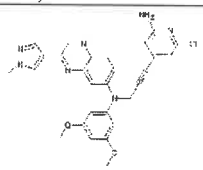
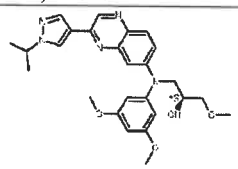
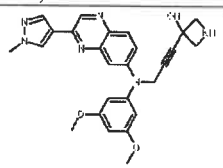
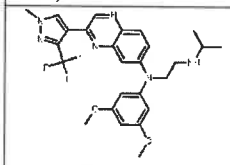
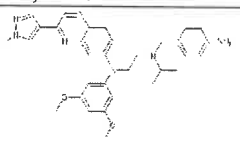
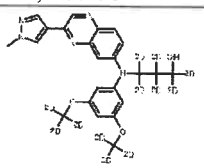
Marco Giovanni Mari
USBM ~ CPI-090

	 come sale con HCl	
720;~B1	621;= B42b	735;~B5
		
723;~B43	729;~B3	736;~B43
	 come sale trifluoroacetato	
724;~B3	730;~Co1	625;~B1
		 come sale con HCl
737;= Co48	651;= Co59	744;~B3
		
652;= Co60	617;= B39	745;~Co27
		
650;~B3 (1° protocollo alternativo)	741;~Co27	746;~B1

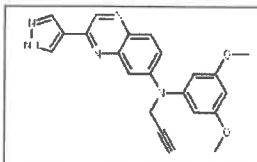
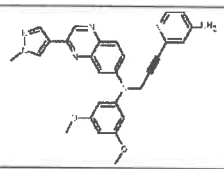
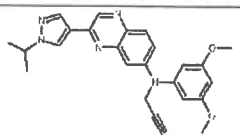
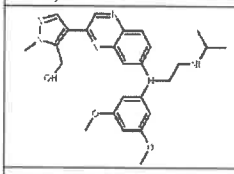
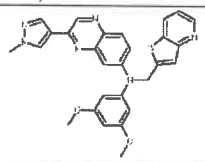
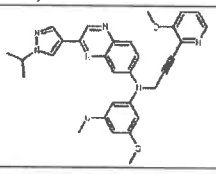
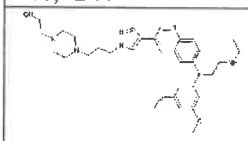
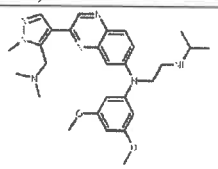
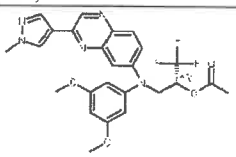
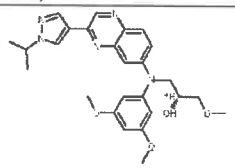
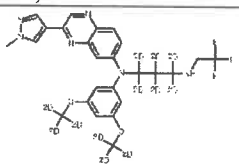
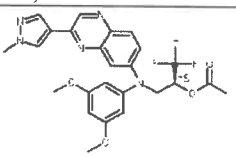
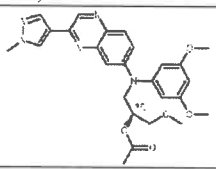
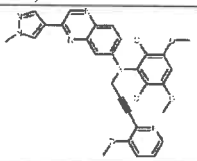
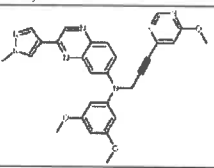
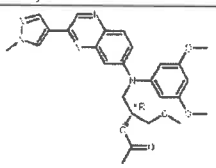
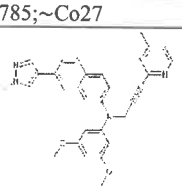
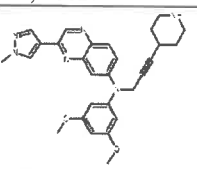
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
738;~Co27	742;~Co27	747;~Co27
		
739;~Co27	618;= B40	689;~Co27
		
740;~Co27	743;~B5	748;~B1
		
749;~B43	753;~Co27	760;~Co27
		 come sale con HCl
622;= B43	754;~Co49b	623;= B44
		
688;~Co60	755;~B1	761;~B4
		
750;~Co27	756;~B3	762;~Co27

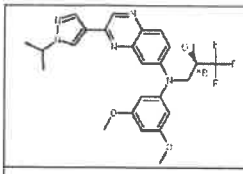
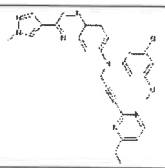
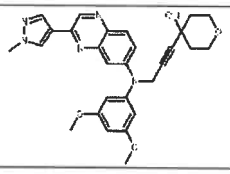
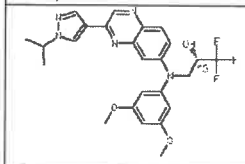
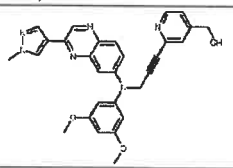
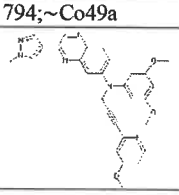
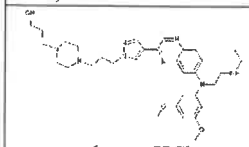
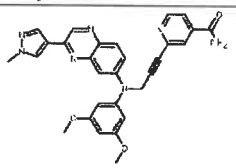
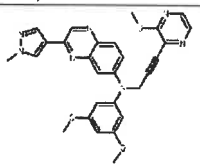
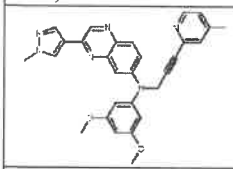
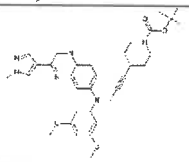
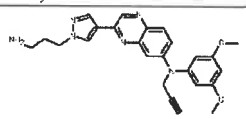
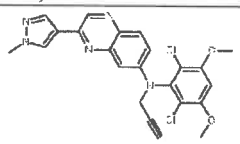
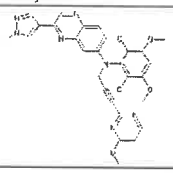
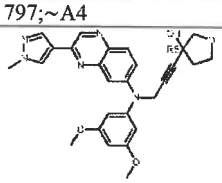
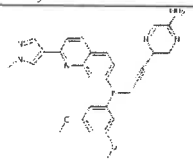
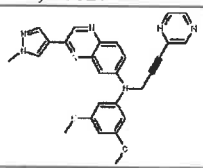
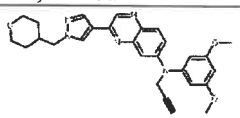
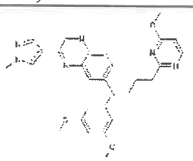
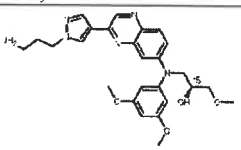
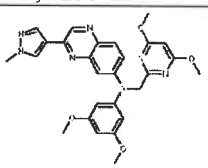
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
655;= B56	757; = co76	763;~B65
		 come sale con HCl
751;~Co49a	758;~Co49b	764;~B44
		
626;= Co49a	653;~Co60	765;~Co27
		
752;~Co27	759;~Co27	766;~Co27
	 come sale con HCl	
767;~Co27	657;= Co61	627;= Co49b
 come sale con HCl		
768;~B3	658;= B57	775;~B2

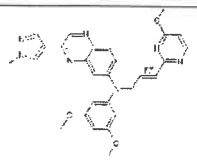
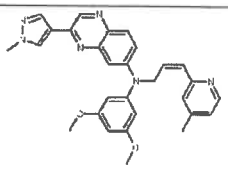
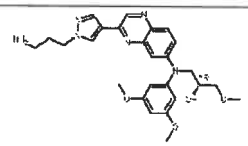
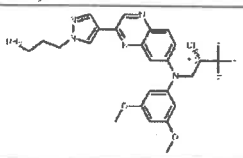
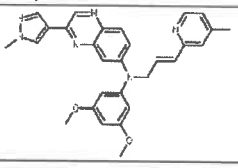
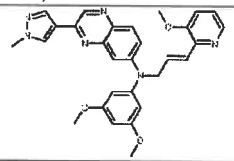
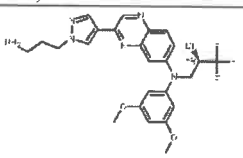
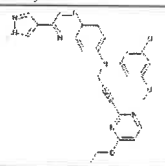
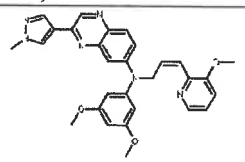
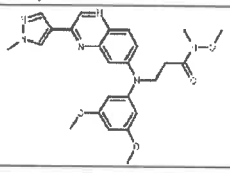
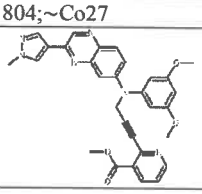
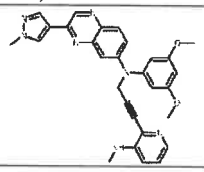
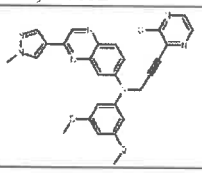
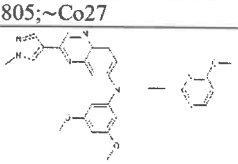
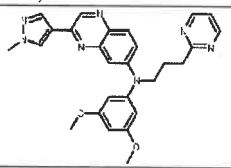
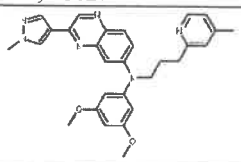
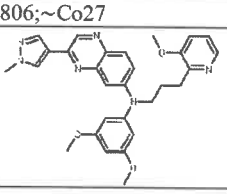
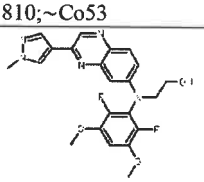
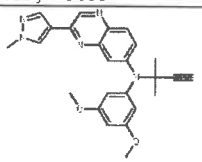
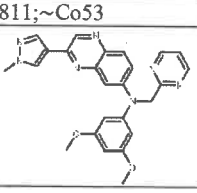
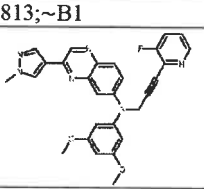
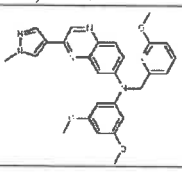
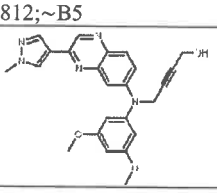
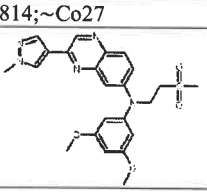
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
769;~B9/B29	771;~Co27	776;~B29
		
770;~B44	772;~Co27	777;~Co27
 come sale con HCl		
644;= B51	773;~B44	778;~Co50
 come sale con HCl		
656;= Co61	774;~B4	779;~Co50
		
628;= Co50	785;~Co27	793;~Co27
		 come sale con HCl
629;= Co50	786;~Co27	631;= Co51

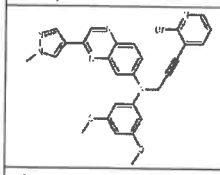
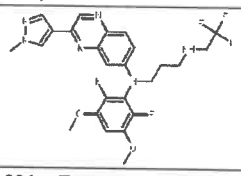
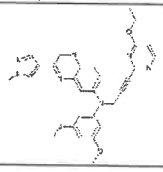
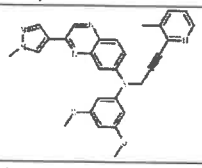
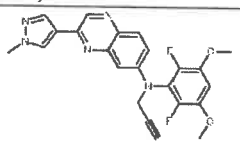
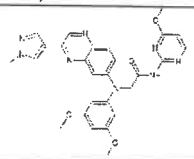
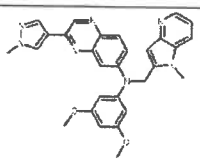
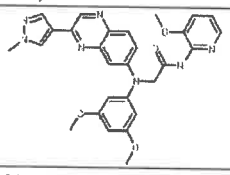
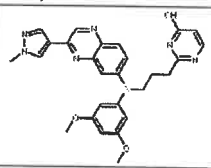
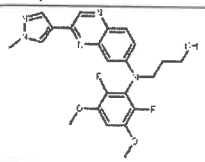
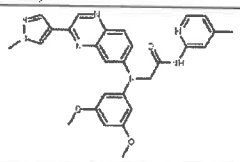
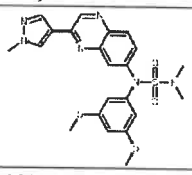
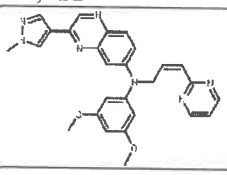
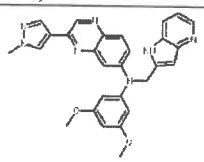
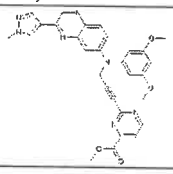
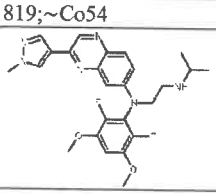
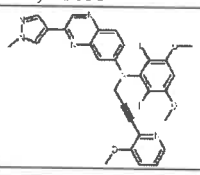
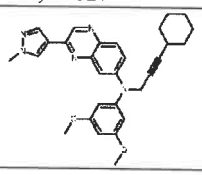
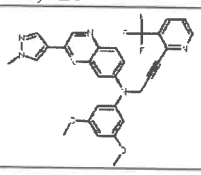
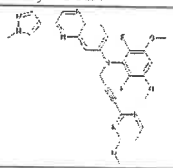
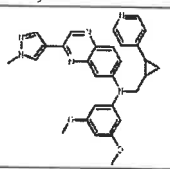
Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

		
780;~Co31	787;~Co27	794;~Co49a
		
781;~Co31	788;~Co27	795;~Co27
 come sale con HCl		
782;~B51	789;~Co27	796;~Co27
		
634;~Co27	790;= B45	797;~A4
		
783;~B29	791;~Co27	798;~Co49a
		
784;~Co27	792;~Co27	659;= B58
	 come sale con HCl	
662;~Co53	803;~B6	801;~B5b

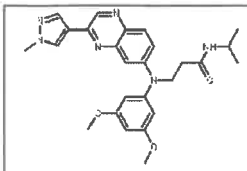
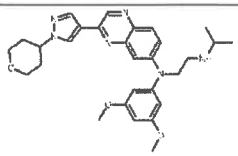
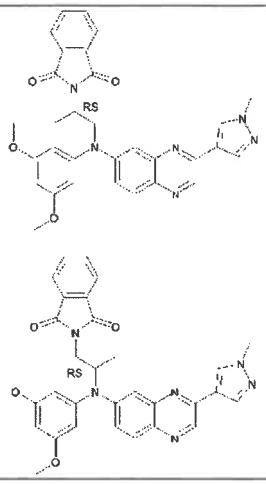
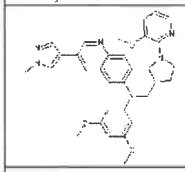
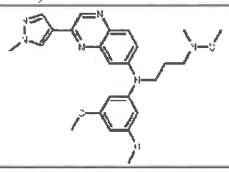
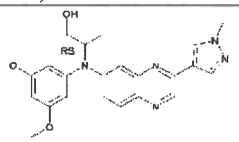
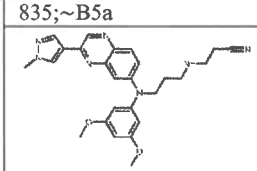
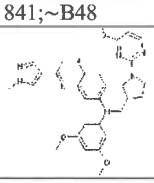
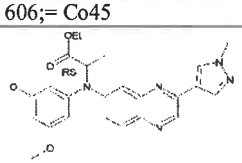
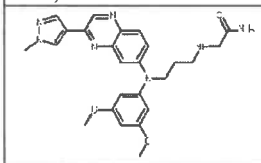
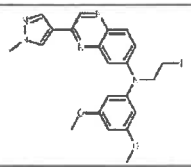
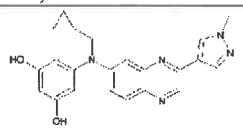
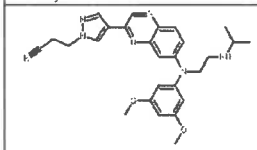
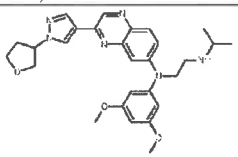
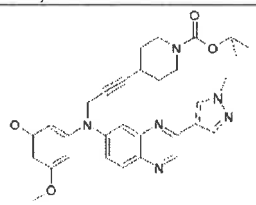
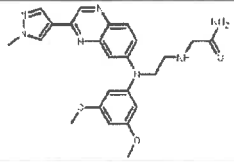
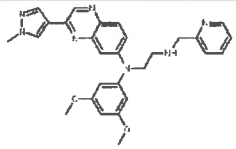
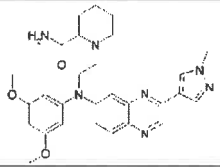
Marco Giovanni Mari
USBM-sCPI-090

		 come sale con HCl
799;~Co54	636;= Co54	802;~B6
		
661;= B59	637;= Co54	807;~Co54
		
660;= B59	804;~Co27	808;~Co54
		
633;= Co52	805;~Co27	809;~Co27
		
800;~Co27	806;~Co27	810;~Co53
		
635;= Co53	811;~Co53	813;~B1
		
638;= B47	812;~B5	814;~Co27
		

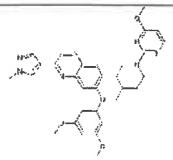
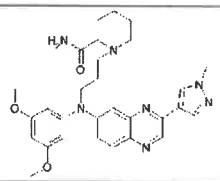
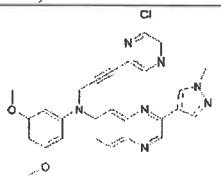
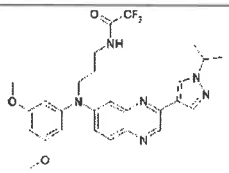
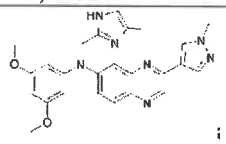
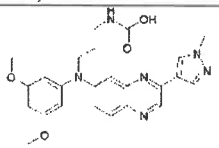
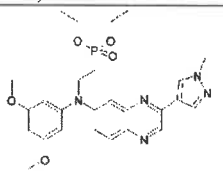
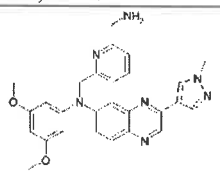
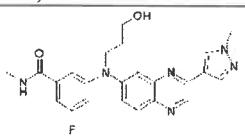
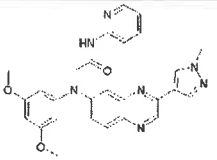
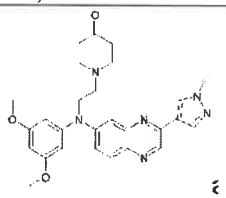
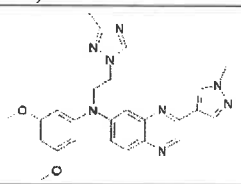
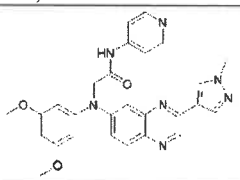
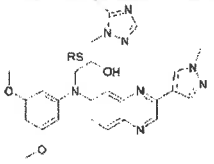
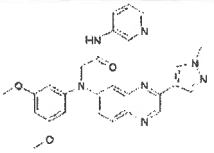
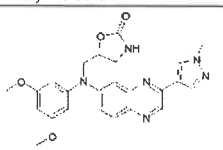
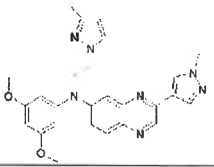
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

815;~B5	632;= B46	828;~B5b
		
816;~Co27	821;~B4a	829;~Co27
		
817~Co27	822;~B29	830;~Co14
		
640;= Co55	823;~Co14	663;= Co62
		
818;~B2	824;~Co14	664;= B60
		
819;~Co54	825;~Co55	831;~Co27
		
687;~B3	826;~Co27	832;~Co27
		
820;~Co27	827;~Co27	833;~B5a

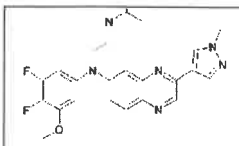
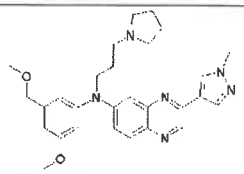
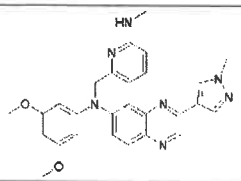
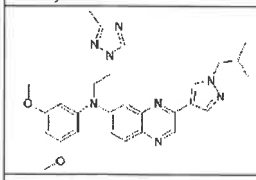
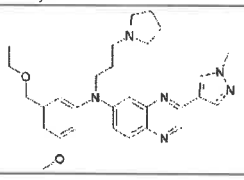
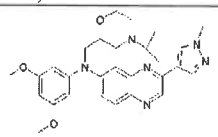
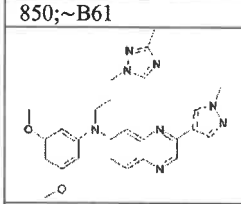
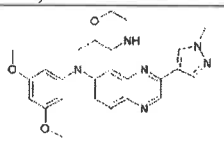
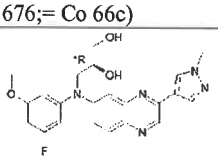
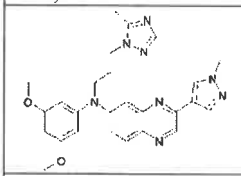
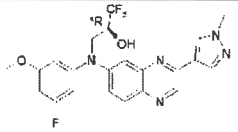
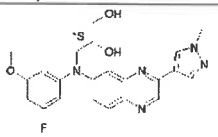
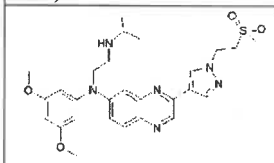
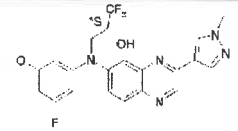
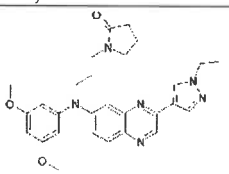
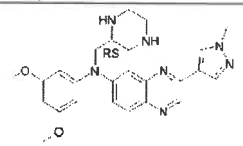
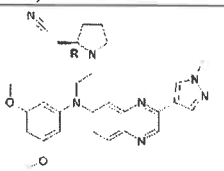
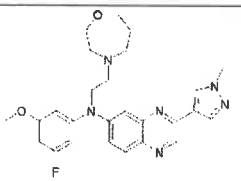
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
834;~Co14	840;~Co57	607;= B35
		
835;~B5a	841;~B48	606;= Co45
		
837;~B48	842~B5a	605;= B34
		
641;= B48	665;= B3C	612;= Co47a
	 come sale con HCl	
642;= Co56	643;= Co57	630;= B45
		
838;~B48	836;~B48	666;= B3C

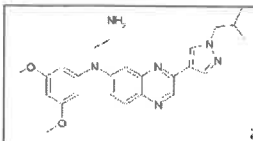
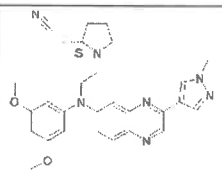
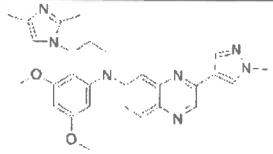
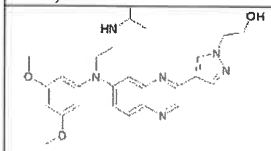
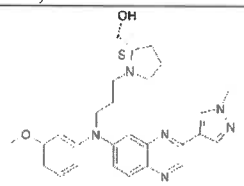
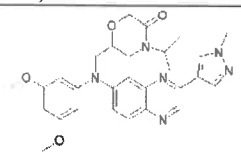
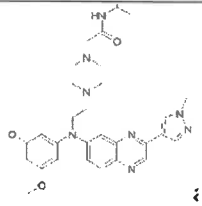
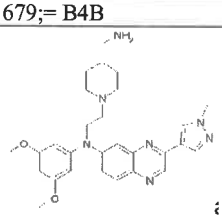
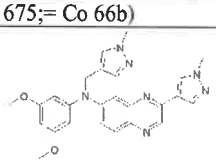
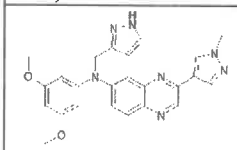
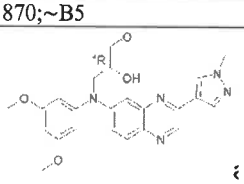
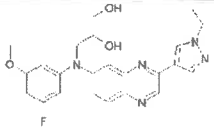
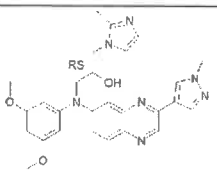
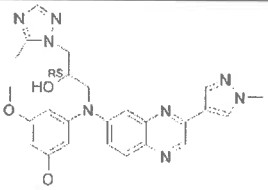
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
839;~B5a		844;~B3C
		 come sale con HCl
845;~Co27	851;~Co26	696;= Co 72
 •Litio (+1)		
846;= B64	669;= B62	856;~B41
		 come sale con HCl
847;~B2	852;~Co58	857;~A15
		
667;= B61	853;~Co58	671;= Co 64
		
848;~Co58	670;= Co 63	858;~B3

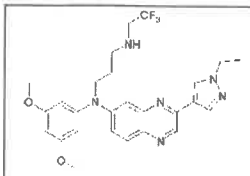
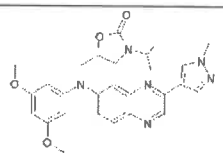
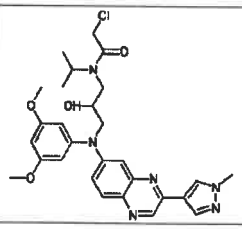
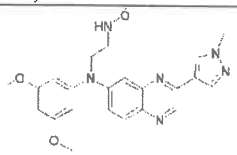
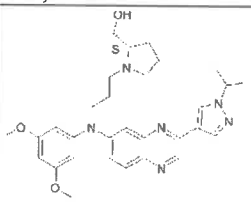
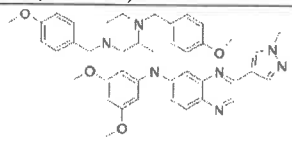
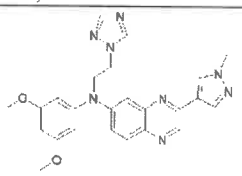
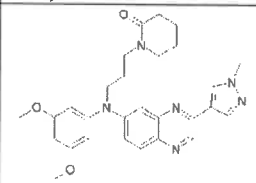
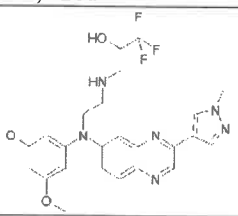
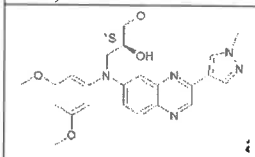
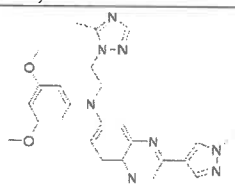
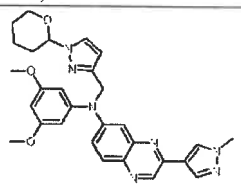
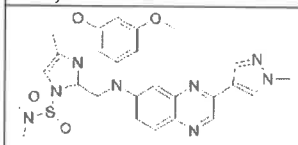
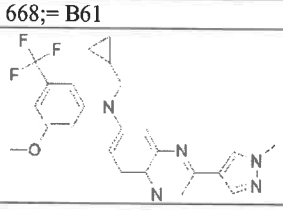
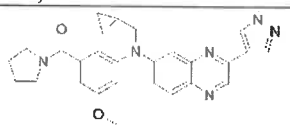
Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
849;~B3	854;~B5	673;= Co 65
		
850;~B61	855;~B5	676;= Co 66c)
		
859;~B61	682;= Co 69	867;~Co61
		
860;~B61	863;~B59	868;~Co61
		 come sale con HCl
678;= Co 67	864;~B59	694= B4C
		 •ossalato
680;= Co 68	865;= Co35	869;~B3

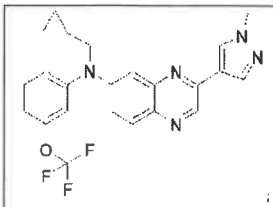
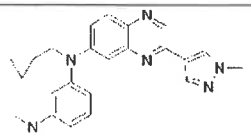
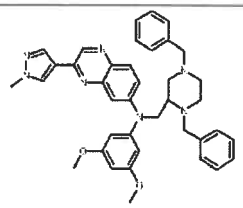
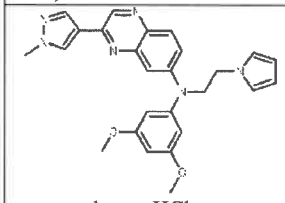
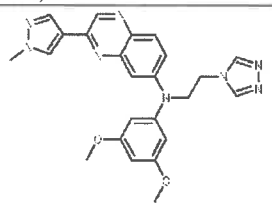
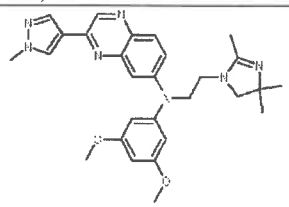
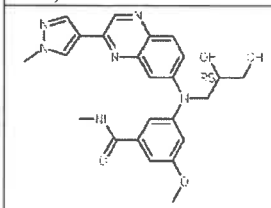
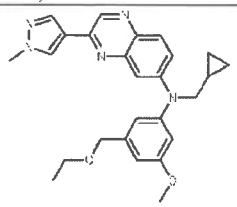
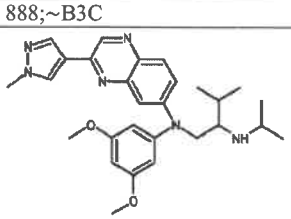
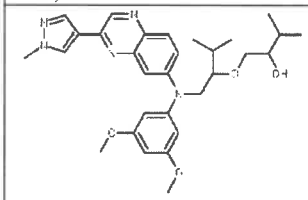
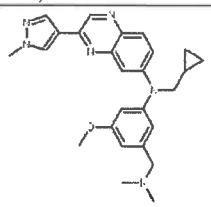
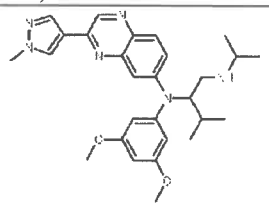
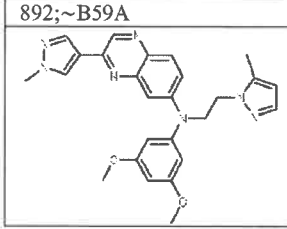
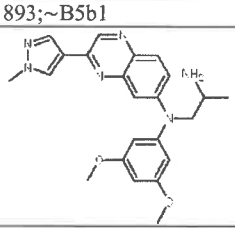
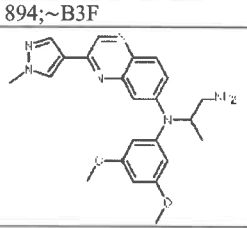
Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

 come sale con HCl		 come sale con HCl
861;~Co3	866;~Co35	692;= Co2B
		
691;= B14A	679;= B4B	675;= Co 66b)
 come sale con HCl	 come sale con HCl	
862;~B3	693;= B63	870;~B5
 come sale con HCl		 come sale con HCl
685;= Co 71		875;~Co61
		
871;~B6	877;~Co64	672;= Co 64

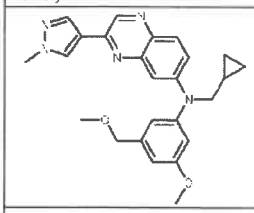
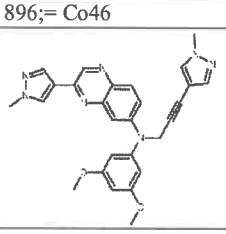
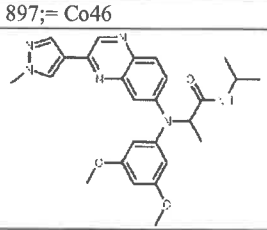
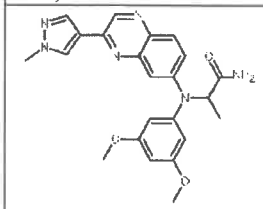
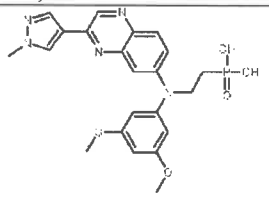
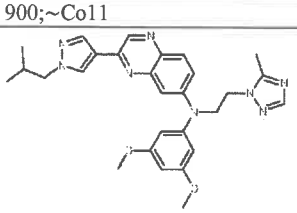
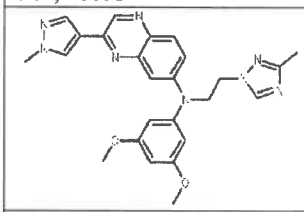
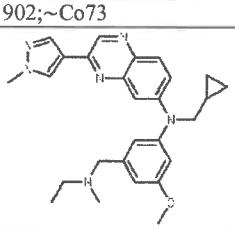
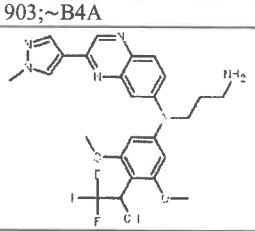
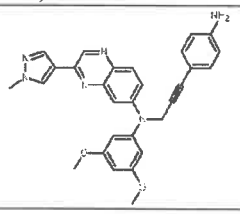
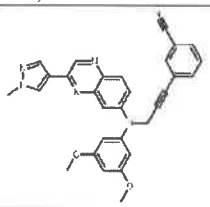
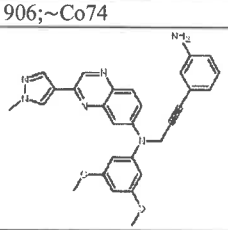
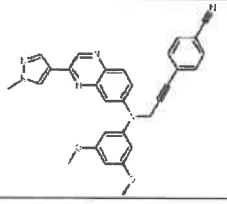
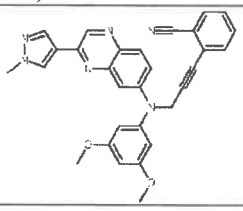
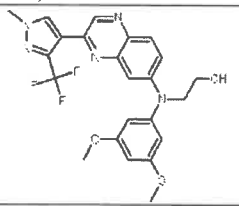
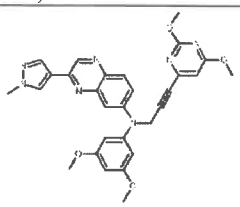
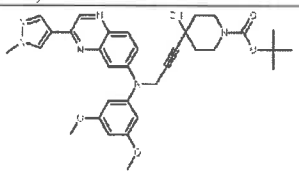
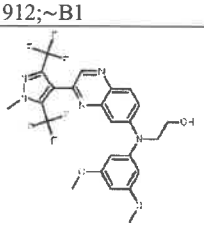
Marco Giovanni Mari
USBM ORL 090

		
872;~B4a	878;~Co63	674;= Co 66a)
	 come sale con HCl	
677;= B3D	879;~B4B	681;= B5a
		
873;~B3	880;~A2	683;= Co 70
 come sale con HCl		
874;~Co61	668;= B61	686;= B5a
		
695;~B6	882;~B5	884;~B5

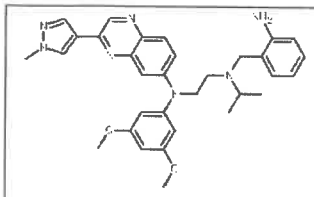
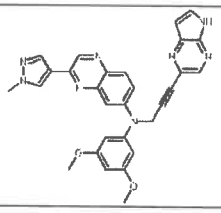
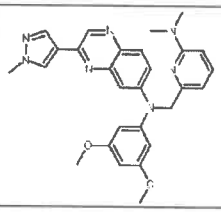
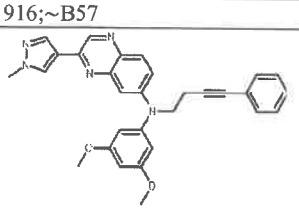
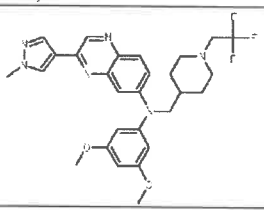
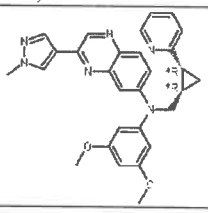
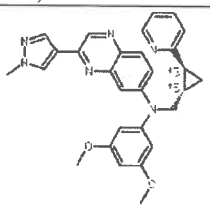
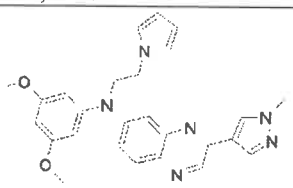
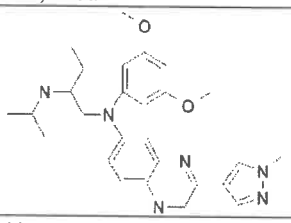
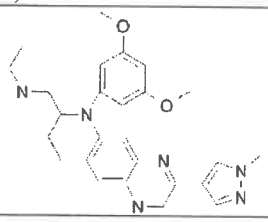
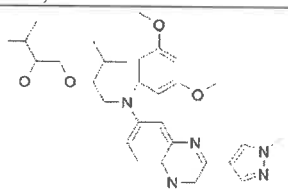
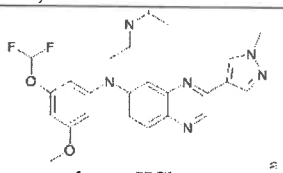
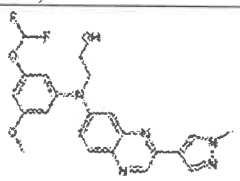
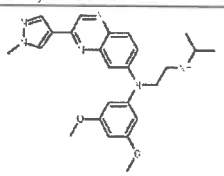
Marco Giovanni Mari
USBM - OPI-090

 come sale con HCl	 come sale con HCl	
881;~B5	883;~B5	885;~B5a
 come sale con HCl		
886;~B3E	887;~B3	888;~B3C
		 come sale con HCl
889;~Co15	890;~B5b1	891;~B3F
 come sale con HCl		 come sale con HCl
892;~B59A	893;~B5b1	894;~B3F
		

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

895;~B3	896;= Co46	897;= Co46
		
898;~B5b1	899;~Co47	900;~Co11
	 .HBr	
901;~Co11	902;~Co73	903;~B4A
		
904;~B4A	905;~B5b1	906;~Co74
		
907;~Co47	908;~Co47	909;~Co47
		
910;~Co47	911;~Co47	912;~B1
	 come sale ossalato	
913;~Co47	914;~Co49a	915;~B1

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

		
916;~B57	917;= Co47	918;~Co75
		
919;~B47A	920;~B27A	921;~B5a
		
922;~B5a	923;= B3E	924;= B3F
		 come sale con HCl
925;= B3F	926;= B59A	927;~B3
	 come sale con HCl	
928;~B1	4a;= B3	

Parte analitica

LC/GC/NMR

<u>Procedura generale A</u>

La misurazione con HPLC è stata eseguita utilizzando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) comprendente una pompa quaternaria con degassatore, un autocampionatore, un forno della colonna (impostato a 40°C, se non indicato diversamente), un rilevatore a serie di diodi (DAD) ed una colonna come specificata nei rispettivi metodi sotto. Il flusso dalla colonna è stato separato ad uno spettrometro MS.

Marco Giovanni Mari
USBM - CRL-090

Il rilevatore a MS è stato configurato con una sorgente di ionizzazione elettrospray. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 1 secondo utilizzando un tempo di campionamento di 0,1 secondi. Il voltaggio dell'ago capillare è stato di 3 kV e la temperatura della sorgente è stata mantenuta a 140°C. È stato utilizzato azoto come gas nebulizzatore. L'acquisizione dei dati è stata eseguita con un sistema di dati Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Metodo 1

Oltre alla procedura generale A: un'HPLC a fase inversa è stata realizzata su una colonna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocità di flusso di 1,6 ml/min. Tre fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 25mM al 95% + acetonitrile al 5%; fase mobile B: acetonitrile; fase mobile C: metanolo) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A al 100% ad A all'1%, B al 49% e C AL 50% in 6,5 minuti, ad A all'1% e B al 99% in 1 minuto e per mantenere queste condizioni per 1 minuto e riequilibrare con A al 100% per 1,5 minuti. È stato utilizzato un volume di iniezione di 10 µl. Il voltaggio del cono è stato di 10 V per la modalità di ionizzazione positiva e di 20 V per la modalità di ionizzazione negativa.

Metodo 2

Oltre alla procedura generale A: il generatore di calore di colonna è stato impostato a 45°C. L'HPLC a fase inversa è stata realizzata su una colonna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocità di flusso di 1,6 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: metanolo al 70% + H_2O al 30%; fase mobile B: acido formico allo 0,1% in H_2O/metanolo 95/5) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da B al 100% a B al 5% + A al 95% in 9 minuti e per mantenere queste condizioni per 3 minuti. È stato utilizzato un volume di iniezione di 10 µl.

Il voltaggio del cono è stato di 10 V per la modalità di ionizzazione positiva e di 20 V per la modalità di ionizzazione negativa.

Metodo 3

Oltre alla procedura generale A: un'HPLC a fase inversa è stata realizzata su una colonna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocità di flusso di 1,6 ml/min. Tre fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 25mM al 95% + acetonitrile al 5%; fase mobile B: acetonitrile; fase mobile C: metanolo) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A al 100% a B al 50% e C al 50% in 6,5 minuti, a B al 100% in 1 minuto, B al 100% per 1 minuto e per riequilibrare con A al 100% per 1,5 minuti. È stato utilizzato un volume di iniezione di 10 µl.

Il voltaggio del cono è stato di 10 V per la modalità di ionizzazione positiva e di 20 V per la modalità di ionizzazione negativa.

Metodo 9

Oltre alla procedura generale A: un'HPLC a fase inversa è stata realizzata su una colonna Xterra-RP Waters C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocità di flusso di 0,8 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 7mM al 100%; fase mobile B: acetonitrile al 100%) sono state

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

impiegate per le corse in condizione di gradiente da A all'80% e B al 20% (mantenere per 0,5 minuti) a B al 90% in 4,5 minuti, B al 90% per 4 minuti e per riequilibrare con le condizioni iniziali per 3 minuti. É stato utilizzato un volume di iniezione di 5 ml. Il voltaggio del cono è stato di 20 V per la modalità di ionizzazione positiva e negativa. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,4 secondi utilizzando un ritardo d'interscansione di 0,3 secondi.

Metodo 10

Oltre alla procedura generale A: un'HPLC a fase inversa è stata realizzata su una colonna Xterra-MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocità di flusso di 0,8 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 7mM al 100%; fase mobile B: acetonitrile al 100%) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A all'80%, B al 20% (mantenere per 0,5 minuti) ad A al 10%, B al 90% in 4,5 minuti, per mantenere ad A al 10% e B al 90% per 4 minuti e riequilibrare con le condizioni iniziali per 3 minuti. É stato utilizzato un volume di iniezione di 10 ml. Il voltaggio del cono è stato di 20 V per la modalità di ionizzazione positiva e negativa. Gli spettri di massa sono stati ottenuti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,4 secondi utilizzando un ritardo d'interscansione di 0,3 secondi.

Procedura generale B

La misurazione con LC è stata eseguita utilizzando un sistema Acquity UPLC (Waters) comprendente una pompa binaria, un organizzatore dei campioni, un generatore di calore di colonna (impostato a 55°C), un rilevatore a serie di diodi (DAD) ed una colonna come specificata nei rispettivi metodi sotto. Il flusso dalla colonna è stato separato ad uno spettrometro MS. Il rilevatore MS è stato configurato con una sorgente di ionizzazione elettrospray. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,18 secondi utilizzando un tempo di campionamento di 0,02 secondi. Il voltaggio dell'ago capillare è stato di 3,5 kV e la temperatura della sorgente è stata mantenuta a 140°C. È stato utilizzato azoto come gas nebulizzatore. L'acquisizione dei dati è stata eseguita con un sistema di dati Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Metodo 4

Oltre alla procedura generale B: un'UPLC (cromatografia liquida ad ultraprestazione) in fase inversa è stata realizzata su una colonna C18 ibrida etilsilossano a ponte/silice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocità di flusso di 0,8 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acido formico allo 0,1% in H_2O/metanolo 95/5; fase mobile B: metanolo) sono state utilizzate per le corse in condizione di gradiente da A al 95% e B al 5% ad A al 5% e B al 95% in 1,3 minuti e per mantenere per 0,2 minuti. É stato utilizzato un volume di iniezione di 0,5 µl. Il voltaggio del cono è stato di 10 V per la modalità di ionizzazione positiva e di 20 V per la modalità di ionizzazione negativa.

Metodo 5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

Oltre alla procedura generale B: un'UPLC (cromatografia liquida ad ultraprestazione) in fase inversa è stata realizzata su una colonna C18 ibrida etilsilossano a ponte/silice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocità di flusso di 0,8 ml/min. Due fasi mobili (acetato d'ammonio 25mM in H_2O/acetonitrile 95/5; fase mobile B: acetonitrile) sono state utilizzate per le corse in condizione di gradiente da A al 95% e B al 5% ad A al 5% e B al 95% in 1,3 minuti e per mantenere per 0,3 minuti. É stato utilizzato un volume di iniezione di 0,5 µl. Il voltaggio del cono è stato di 30 V per la modalità di ionizzazione positiva e di 30 V per la modalità di ionizzazione negativa.

Procedura generale C

La misurazione con LC è stata eseguita utilizzando un sistema per UPLC (cromatografia liquida ad ultraprestazione) Acquity (Waters) comprendente una pompa binaria con degassatore, un autocampionatore, un rilevatore a serie di diodi (DAD) ed una colonna come specificata nei rispettivi metodi sotto, la colonna viene mantenuta ad una temperatura di 40°C. Il flusso dalla colonna è stato portato ad un rilevatore MS. Il rilevatore MS è stato configurato con una sorgente di ionizzazione elettrospray. Il voltaggio dell'ago capillare è stato di 3 kV e la temperatura della sorgente è stata mantenuta a 130°C sul Quattro (spettrometro di massa a triplo quadrupolo da Waters). È stato utilizzato azoto come gas nebulizzatore. L'acquisizione dei dati è stata eseguita con un sistema di dati Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Metodo 6

Oltre alla procedura generale C: un'UPLC in fase inversa è stata realizzata su una colonna C18 Waters Acquity BEH (ibrida etilsilossano a ponte/silice) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocità di flusso di 0,35 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 7mM al 95%/acetonitrile al 5%; fase mobile B: acetonitrile al 100%) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A al 90% e B al 10% (mantenere per 0,5 minuti) ad A all'8% e B al 92% in 3,5 minuti, mantenere per 2 minuti e per riportare alle condizioni iniziali in 0,5 minuti, mantenere per 1,5 minuti. È stato utilizzato un volume di iniezione di 2 µl. Il voltaggio del cono è stato di 20 V per la modalità di ionizzazione positiva e negativa. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,2 secondi utilizzando un ritardo d'interscansione di 0,1 secondi.

Metodo 7

Oltre alla procedura generale C: un'UPLC in fase inversa è stata realizzata su una colonna C18 Waters Acquity BEH (ibrida etilsilossano a ponte/silice) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocità di flusso di 0,343 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 7mM al 95%/acetonitrile al 5%; fase mobile B: acetonitrile al 100%) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A all'84,2% e B al 15,8% (mantenere per 0,49 minuti) ad A al 10,5% e B all'89,5% in 2,18 minuti, mantenere per 1,94 minuti e per riportare alle condizioni iniziali in 0,73 minuti, mantenere per 0,73 minuti. Un volume di iniezione di 2 ml è stato utilizzato. Il voltaggio del cono è stato di 20 V per la modalità di ionizzazione

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

positiva e negativa. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,2 secondi utilizzando un ritardo d'interscansione di 0,1 secondi.

Procedura generale D

La misurazione con HPLC è stata eseguita utilizzando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) comprendente una pompa quaternaria con degassatore, un autocampionatore, un rilevatore a serie di diodi (DAD) ed una colonna come specificata nei rispettivi metodi sotto, la colonna viene mantenuta ad una temperatura di 30°C. Il flusso dalla colonna è stato separato ad uno spettrometro MS. Il rilevatore MS è stato configurato con una sorgente di ionizzazione elettrospray. Il voltaggio dell'ago capillare è stato di 3 kV e la temperatura della sorgente è stata mantenuta a 100°C sull'LCT (spettrometro di massa a tempo di volo Zspray da Waters). È stato utilizzato azoto come gas nebulizzatore. L'acquisizione dei dati è stata eseguita con un sistema di dati Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Metodo 8

Oltre alla Procedura generale D: un'HPLC a fase inversa è stata realizzata su un colonna C18 Ascentis Express Supelco (2,7 µm, 3,0 x 50 mm) con una velocità di flusso di 0,7 ml/min. Due fasi mobili (fase mobile A: acetato d'ammonio 7mM al 100%; fase mobile B: acetonitrile al 100%) sono state impiegate per le corse in condizione di gradiente da A all'80% e B al 20% (mantenere per 0,5 minuti) ad A al 5% e B al 95% in 2,5 minuti, mantenere per 4,5 minuti e per riportare alle condizioni iniziali in 1,5 minuti e mantenere per 1 minuto. É stato utilizzato un volume di iniezione di 5 l. Il voltaggio del cono è stato di 20 V per la modalità di ionizzazione positiva e negativa. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante scansione da 100 a 1000 in 0,4 secondi utilizzando un ritardo d'interscansione di 0,3 secondi.

Tabella A1: dati chimico-fisici

Se i dati chimico-fisici sono stati generati molteplici volte per un composto, allora vengono elencati tutti i dati

Comp No.	Melting Point (°C)	Kofler (K) or DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H^+)	LC/ GC/ MS method
202			1.39 1.25	416 416	4 5
17	159	K	3.83	402	6
203	110	K	4.66	458	6
206	101.91	DSC	4.15	460	6
207	126	K	3.41	459	6

Comp No.	Melting Point (°C)	Kofler (K) or DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H^+)	LC/ GC/ MS method
538			4.04	390	6
144	225.35 222	DSC K	2.96	488	6
539			0.64	473	5
603			1.01		5
540	130.63	DSC	3.19	505	6

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

["Comp No." = Composto numero

"Melting Point (°C)" = Punto di fusione (°C)

"Kofler (K) or DSC" = Kofler (K) o DSC

"HPLC Rt (min)" = tR in HPLC (min)

"LC/GC/MS method" = Metodo LC/GC/MS]

	126 126	K K			
56	147.56 141.67 144	DSC DSC K	3.73 3.73	446 446	6 6
208	158	K	4.57	444	6
209	166.2	DSC	4.14	422	6
210	176.79 176	DSC K	3.89	434	6
211	187.05	DSC	3.79	446	6
1	152.97 152.4 154	DSC DSC K	3.12 3.12	406 406	6 6
212	145.81	DSC	3.8	487	6
213	170.82	DSC	3.7	473	6
214	207.88 209	DSC K	4.29	480	6
215	190	K	3.8	416	6
216	162.91	DSC	3.54	556	6
22	108.61	DSC	4.52	414	6
60	90	K	3.55	485	6
122	202.94	DSC	3.42	415	6
58	165 163.09	K DSC	4.53	509	6
3	168 145	K K	3.22 3.23	420 420	6 6
218	204.29	DSC	3.59	448	6
219	215.88	DSC	3.77	535	6
220	94.96	DSC	3.67	390	6
221	123.95	DSC	4.02	416	6
222	142	K	4.23	404	6
223			3.69	501	6

541	162.74	DSC	2.99	530	6
542	147.16 155	DSC K	3.85	487	6
543	149.47	DSC	3.04	517	6
544			3.43	542	6
41	168 169.24	K DSC	2.86	437	6
33	83	K	3.02	501	6
43	107	K	3.08	501	6
546	135	K	3.13	501	6
547	217	K	3.22	473	6
548	135	K	3.13	501	6
551			1.02	515	5
552			0.87 0.63	500 500	4 5
553			3.22	489	6
554			3.48	491	6
556			2.72	396	6
557	189	K	3.42	470	6
558	94	K	3	449	6
103	140	K	3.94	512	6
559	98.59	DSC	2.79	477	6
145	94.44	DSC	2.8	477	6
129			1.1 1.13	495 495	4 5
111			1.27 1.33	593 593	5 4

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

224	128.96	DSC	3.6	427	6
62	220.78	DSC	3.64	513	6
23	134	K	3.33	487	6
226	164.73	DSC	4.04	501	6
8	181 185 179.61	K K DSC	2.7 2.75	419 419	6 6
84	from: 133.17 to 139.07	DSC	from 2.65 to 2.67	405	6
227	165.51	DSC	3.87	508	6
65			3.7	448	6
228	132	K	4.31	400	6
229	123.16	DSC	4.01	529	6
73			3.5	499	6
231	106.81	DSC	3.72	565	6
59	200	K	4.08	563	6
52	159.08	DSC	3.99	474	6
232			3.84	381	6
64			2.31	420	6
233	183.6	DSC	2.87	436	6
234	130	K	3.44	445	6
130	218	K DSC	3.54 2.76	586 586	6 7
235	154.8 154	DSC K	3.37	515	6
69	260.14 >260 263.87	DSC K DSC	2.8 2.84	419 419	6 6

			1.27 1.27 1.28	593 593 593	5 5 5
560			0.74	547	5
561	219	K	3.19	475	6
562			3.8	487	6
563	193 200.75	K DSC	3.2	498	6
564			2.99	567	6
565	152	K	3.34	408	6
566	183	K	3.09	484	6
567			3.1	484	6
568	164.5 167	DSC K	3.4	453	6
569	139 139.45	K DSC	3.38	453	6
146	163 158.48	K DSC	3.36	454	6
110			0.78	503	5
570			0.88	489	5
575			0.71	475	5
576			1.36	579	5
577			3.57	487	6
578			3.5	485	6
581			3.17	501	6
582	127	K	4.03	489	6
583	136.49	DSC	3	599	6
584	140	K	4.07	531	6

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

236			1.28	438	5
			1.28	438	5
237	80	K	4.44	420	6
238	133.66	DSC	2.68	449	6
66			3.95	411	6
2	169.26	DSC	2.94	392	6
	169.13	DSC	2.94	392	6
113	177	K	3.27	420	6
68	165	K	2.86	415	6
239	160	K	3.48	514	6
240	132	K	3.55	529	6
	132.96	DSC			
241	167.79	DSC	2.97	473	6
	149.64	DSC	2.96	473	6
55			3.9	543	6
242	196.25	DSC	3.53	429	6
243	146.13	DSC	3.52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3.37	487	6
246	149.27	DSC	3.78	531	6
24	80	K	3.44	446	6
249			2.63	477	6
250	104.64	DSC	4.13	545	6
251	127.97	DSC	3.7	556	6
21	204.45	DSC	2.86	463	6
	205.05	DSC	2.86	463	6
72	120	K	3.67	513	6
253	167.45	DSC	3.5	503	6
254	173.43	DSC	3.77	517	6
74	253	K	2.97	433	6
70a	163.31	DSC	2.86	459	6
256	171	K	3.69	457	6
	173.42	DSC			
26	202.6	DSC	3.04	406	6
257	140.28	DSC	4.37	492	6
75	186.76	DSC	2.87	436	6

585			2.87	488	6
586			3.82	471	6
105	135	K	3.94	512	6
147			4.25	529	6
592	194	K	2.89	421	6
593	168	K	4.01	502	6
148	149.13	DSC	3.67	474	6
149	146.61	DSC	3.67	474	6
100	73	K	3.63	549	6
			3.63	549	6
101	186	K	3.16	456	6
14 + 14a	110	K	3.62	478	6
594	214.83	DSC			
595	105	K	3.13	470	8
15	114.76	DSC	3.62	487	6
604	157	DSC	3.16	489	
608	159	DSC	2.66	419	8
609	155	DSC	2.65	419	8
610	150	DSC	2.66	419	8
611	148	DSC	2.68	419	8
697	171	DSC	2.97	461	6
698	111	DSC	3.03	461	6
699	150	DSC	2.99	461	6
700	133	DSC	2.85	477	7
613			1.26	402	4
701	68	DSC	3.18	503	6
702	129	DSC	3.89	501	6
703	80	K	3.92	501	6
645	188	DSC	2.44	433	6
704	151	DSC	3.74	487	6
615	134	DSC	2.62	519	6

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

	186.1	DSC	2.87	436	6
			2.87	436	6
7			3.31	463	6
259	163.47	DSC	3.14	445	6
	156	K			
260	188.74	DSC	3.03	498	6
27	176.76	DSC	3.94	385	6
78	162.1	DSC	3.38	434	6
	161.7	DSC	3.38	434	6
	165.99	DSC	3.17	434	8
261	180.29	DSC	2.79	445	6
	183	K			
262	130.64	DSC	3.21	483	6
25	245.28	DSC	2.96	445	6
	259.39	DSC	2.96	445	6
263	168.45	DSC	3.74	473	6
264			3.14	459	6
265	190	K	2.51	476	6
	186.88	DSC			
	186.88	DSC			
266	157.15	DSC	2.52	476	6
76	158.57	DSC	3.5	418	6
267	160.27	DSC	4.02	552	6
268	158.2	DSC	3.45	512	6
	177.91	DSC	3.46	512	6
269	155.79	DSC	4.46	444	6
271	181.91	DSC	3.82	523	6
272	178.46	DSC	2.77	433	6
	176.95	DSC	2.78	433	6
	180	K			
273			2.73	540	6
274	176.3	DSC	4.45	456	6
4	from		From	447	6
	134	DSC	2.95		
		or	to		
	to 142	K	2.99		
276	188.62	DSC	3.12	512	6

646	125	K	2.51	392	6
648	196	DSC	3.42	515	6
705	135	DSC	3.3	487	6
706	182	K	2.58	392	6
707	186	K	2.23	391	6
647	133	K	2.3	419	6
708	152	K	3.1	473	6
709	175	K	3.25	544	6
710	206	DSC	3.24	461	6
711	166	DSC	3.15	426	6
712	124	DSC	3.02	376	6
616	170	K	2.42	246	6
713	127	K	3.83	507	6
619	210	K	3.07	505	6
714	128	K	3.62	477	6
690	138	K	3.63	477	6
716	247	DSC	2.81	417	6
717	125	DSC	3.59	483	6
718	103	DSC	3.66	501	6
719	119	DSC	4.59	509	6
720	175	DSC			
721			0.67	528	4

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

28	142.35	DSC	2.98	450	6
37	154.05	DSC	3.55	476	6
278			2.66	511	6
279	193.59 199	DSC K	2.58	405	6
281			2.55	503	6
283	128.64	DSC	2.87	487	6
79a + 79			2.81	489	6
602	158.84	DSC	4.07	509	6
80	144	K	3.33	433	6
81	199	K	3.32	433	6
285	183.33	DSC	2.8 2.83	459 459	6 6
286	114.64 114	DSC K	3.24	473	6
287	156 156.77	K DSC	3.49	445	6
29	80	K	3.03	459	6
288	142	K	2.37	449	6
291			2.85	489	6
293			3.96	390	6
294	184	K	2.52 2.54	391 391	6 6
16	80	K	3.21	432	6
20	203.41	DSC	3.53	529	6
295	155.31	DSC	2.91	565	6
296	126.47	DSC	3.03	503	6
54	138	K	3.93	342	6
297	140	K	2.45	434	6
298			2.41	489	6
299	201	DSC	3.41	475	6
49	168.25	DSC	2.85	490	7
93	175.51 176.71	DSC DSC	2.72 2.62	419 419	6 6
302	222.79	DSC	2.77	503	6
303	194.82	DSC	2.8	474	6

722	138	K	3.57	455	6
724	176	DSC	3.07	433	6
620	114	K	3.89	587	6
725	227	DSC	3.11	474	6
727	109	DSC	3.01	461	6
728	109	DSC	3.77	497	6
621	>260	K	2.7	486	6
729	183	DSC	2.99	515	6
730	139	K	3.4	501	6
731	237	DSC	339	478	6
732	160	K	3.46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3.97	507	6
624	147	K	2.65	475	6
735	143	DSC	3.56	408	6
736	68	K	2.39	450	7
625	104	K	3.06	575	7
737	156	DSC	2.28	489	7
652	142	DSC	2.84	507	7
650	66	K	2.98	616	7
738	197	DSC	2.99	502	7
739	179	DSC	2.99	502	7
740	167	DSC	2.97	483	7
651	122	K	2.05	516	7
617	149	DSC	2.44	416	7
741	85	K	3.34	506	7
742	115	K	3.2	507	7
618	139	DSC	2.3	457	7
743	135	DSC	2.83	481	7
744	200	K	2.23	530	7

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

304	131.93 130	DSC K	2.54	449	6
305	117.44	DSC	4.26	500	6
61	103.14	DSC	3.57	459	6
306	185 182.27	K DSC	3.07	477	6
307	132 168.8	K DSC	3.33	473	6
308	192	K	2.5	435	6
311	262.42	DSC	3.07	429	6
312	184.29	DSC	2.42	477	6
313	176.49 176.31	DSC DSC	2.95 2.96	477 477	6 6
314	201.43 201	DSC K	2.78	463	6
30	80	K	2.72	450	6
38	168	K	3.63	400	6
315	139	K	2.98	424	6
48	189.27	DSC	3.27	497	6
316	158.73	DSC	3.51	526	6
320	193.76	DSC			
321	265.41	DSC	2.8	474	6
57			3.29	538	6
323	166.37	DSC	4.19	478	6
85		DSC	4.16	448	6
324	144.1	DSC	3.6 3.6	473 473	6 6
325			2.76	516	6
86	195.95	DSC	2.52	458	6
326			3.07	438	6
83	141.79	DSC	2.89	530	6
327			3.86	434	6
329			2.87	488	6
330	139.15	DSC	2.96	502	6
332	141.98	DSC	2.92	475	6
333	150	K	2.56	503	6
334	125	K	2.75	513	6

745	110	K	3.36	476	7
746	62	K	2.44	464	7
747	68	K	2.67	507	7
689	203	DSC	2.77	492	7
749	86	K	2.64	448	7
622	190	K	2.57	434	7
688	175	DSC	6.04	508	7
750	148	DSC	2.61	493	7
655			8.11	506	10
751			2.99	585	7
752	169	K	3.01	502	7
753	155	DSC	3.01	491	7
754	167	K	2.19	499	7
755	152	K	2.72	434	7
756	118	K	2.23	461	7
757	126	K	2.64	461	7
758			2.22	485	7
653	146	DSC	311	511	7
759	180	K	2.85	502	7
760	221	K	2.51	507	7
623	133	K	2.43	475	7
761	119	K	3.2	515	7
762	137	K	3.18	507	7
763	176	K	2.27	463	7
764	126	K	2.56	475	7
765	199	DSC	2.65	492	7
766	125	DSC	2.93	507	7
767	220	K	2.9	527	7
768	158	DSC	2.79	515	7
770	130	K	2.27	477	7
644	96	K	2.06	603	7

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

335	122.79	DSC	3.34	497	6
336	60	K	3.9 3.9	442 442	6 6
338	198.91	DSC	2.6	405	6
339	187.62 80	DSC K	2.3	530	6
32			2.98	445	6
131	183.2	DSC	3.14	476	6
340	184.2	DSC	3.99	522	6
342	228.85	DSC	3.7	487	6
343	80 (199)	K	3.96	545	6 (6)
344	161.91	DSC	3.06	477	6 (6)
31	244 250.38 254	K DSC K	2.93 2.93	459 459	6 6
345	115.62	DSC	3.65	501	6
346	131.39	DSC	4.99	608	6
347	135	K	3.1	487	6
348	169.44	DSC	3.8	503	6
350			0.83	562	5
351	110	K	2.89	516	6
89	126.66	DSC	3.33	446	6
352			2.75	530	6
87	125	K	3.63	491	6
353	168	K	3.46	456	6
354	70	K	4.05	458	6
355	184 184.23	K DSC	4.44	486	6
356	154.94	DSC	3.71	460	6
53			4.19	356	6
91			3.44	529	6
18	132	K	3.8	386	6
357	129.47	DSC	3.53	503	6
358	114.12 110	DSC K	4.37	486	6

656	95	K	2.83	478	7
657	110	K	2.83	478	7
658	152	DSC	3.19	552	7
771	93	K	2.56	492	7
772	154	DSC	2.84	493	7
773			2.3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2.2	471	7
775	133	K	2.51	432	7
776			6.62	428	9
777	119	DSC	3.11	535	7
778	148	K	3.13	516	7
779	148	K	3.13	516	7
628	122	K	2.84	492	7
629	124	K	2.84	492	7
780	188	K	3.12	502	7
781	186	K	3.12	502	7
782	170	K	4.31	617	7
634	80	K	621	491	7
783	220	K	6.05	468	7
784	163	DSC	2.61	493	7
785	190	K	2.83	575	7
786	125	DSC	2.79	492	7
787	181	DSC	2.95	503	7
788	146	K	2.57	507	7
789	204	K	2.49	520	7
790	67	K	3.47	583	7
791	130	K	2.94	576	7
792	153	DSC	2.82	478	7

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

359	114.97	DSC	4.34	486	6
	126	K			
360	133.89	DSC	4.15	452	6
	130	K			
361	188	K	2.87	473	6
362	80	K	3.77	501	6
363	172.65	DSC	2.69	511	6
	175.38	DSC	2.68	511	6
364			2.94	488	6
			2.91	488	6
365	164.92	DSC	2.83	433	6
366			3.21	501	6
367			3.17	487	6
300	193.25	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
368			2.63	497	6
369			3.4	480	6
370	94	K	3.51	459	6
372	176.98	DSC	3.3	556	6
92	148.61	DSC	3.67	515	6
	138.58	DSC	3.6	515	6
	148.29	DSC	3.6	515	6
373	165	K	2.34	435	6
374	206.48	DSC	3.65	525	6
375	188.66	DSC	3.61	501	6
	229.66	DSC	3.61	501	6
376	214.67	DSC	3.5	586	6
377	112.31	DSC	3.89	495	6
378			3.25	531	6
			3.26	531	6
379	80	K	2.8	488	6
	146.1	DSC	2.83	488	6
380	70	K	2.54	449	6
381	132.63	DSC	3.98	512	6
382	118	K	2.91	461	6
	113	K	2.94	461	6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2.39	483	7
794			2.6	500	7
795	182	K	2.95	507	7
796	189	DSC	3.04	508	7
797			3.18	443	8
798			2.62	486	7
659	106	DSC	3.05	484	7
662	122	K	3.07	512	7
799	114	DSC	3.05	510	7
661	154	DSC	2.47	518	7
660	151	DSC	2.47	518	7
633	130	DSC	2.69	477	7
800	134	DSC	3.05	512	7
801	127	DSC	3.21	514	7
802	80	K	2.19	493	7
803	80	K	2.19	493	7
636	80	K	3.35	493	7
637	>260	K	3.07	493	7
804	195	DSC	3.1	522	7
805	156	DSC	2.91	535	7
806	182	K	3.19	536	7
807	96	K	3.01	509	7
808	162	DSC	3.25	509	7
809	150	DSC	2.93	506	7

Marco GiovannkMari
USBM-08PI-090

	109.12	DSC	2.95	461	6
	112.07	DSC			
	104.44	DSC			
132	132.47	DSC	3.31	487	6
	130.95	DSC	3.31	487	6
	138	K			
383	120	DSC	2.92	503	6
			2.91	503	6
384	80	K	2.99	489	6
385	119.77	DSC	4.93	488	6
39			4.33	501	6
40			4.66	501	6
133	126.47	DSC	3.55	484	6
	125.21	DSC	3.55	484	6
386	80	K	2.98	544	6
387	162.58	DSC	2.45	466	6
389	156.45	DSC	3.75	448	6
	160	K			
390			3.7	498	6
391	190	K	2.63	475	6
393	193.78	DSC	3.22	410	6
395	118.99	DSC	2.83	475	6
94	115.24	DSC	3.1	443	6
			3.11	443	6
396	156	K	3.14	487	6
397	132.82	DSC	3.24	450	6
398			2.96	473	6
399			3.12	409	6
400			3.12	409	6
401	138	K	3.47	408	6
405	191.73	DSC	3.01	406	6
407	146	K	4.37	412	6
408	130	K	4.1	444	6
410			2.83	477	6
411			8.92	458	2
			5.93	458	1
412	180	K	2.85	489	6

810	131	DSC	2.76	482	7
635	111	DSC	3.11	495	7
811	127	DSC	3.08	511	7
812	170	DSC	2.65	454	7
813	166	K	2.4	442	7
814	160	DSC	2.98	495	7
815	123	DSC	3.24	483	7
816	176	DSC	3.12	555	7
817	155	DSC	3.01	491	7
640	241	DSC	2.71	506	7
819	80	K	2.96	480	7
687	162	DSC	2.23	483	7
820	161	DSC	3.11	545	7
632	157	DSC	2.59	430	7
821	127	K	296	537	7
822	135	K	2.78	436	7
823	218	DSC	2.53	526	7
824	212	DSC	2.82	510	7
825	237	DSC	2.55	492	7
826	202	DSC	2.74	543	7
827	187	DSC	2.82	544	7
828	209	DSC	2.56	468	7
829	154	DSC	3.24	536	7
830	241	DSC	2.65	527	7
663	200	DSC	2.38	498	7
664	80	K	2.77	469	7
831	178	DSC	2.84	536	7

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

413	146	K	3.03	507	6
414			3.1	451	6
422	234.9	DSC	3.28	420	6
424			3.16	440	6
426			2.82	447	6
428			0.56	432	5
34	173.67	DSC	2.46	462	6
430			3.78	498	6
125	99.31	DSC	2.58	435	6
431	147.77	DSC	3.99	509	6
432	251.77	DSC	2.79	436	6
433			2.39	423	6
434			2.96	487	6
435			2.89	447	6
5	from 123.12 to 128	DSC or K	3.63 to 3.91	501	8 or 6
436			2.86	489	6
95a + 95			3.49	559	6
437			2.66	433	6
438	140.67	DSC	2.44	391	6
440			2.9	437	6
441			3.04	481	6
442	120.06	DSC	3.39	461	6
443	138.47	DSC	2.94	450	6
444	137.16	DSC	2.95	450	6
445	182.81 227.95 227.75	DSC DSC DSC	3.31	473	6
447			3.05	447	6
448	80	K	3.6	470	6
449	118.96	DSC	3.05	447	6
450	224.87	DSC	3.6	470	6
452			3.13	461	6
453			3.04	396	6

832	111	DSC	3.67	482	7
833	153	DSC	2.79	493	7
834	198	DSC	2.63	475	7
835	144	DSC	3.24	552	7
837			2.63	472	7
641	155	K	2.27	476	7
642	127	DSC	2.36	486	7
838	171	DSC	2.28	462	7
839	126	DSC	3.49	567	7
840	158	DSC	2.44	517	7
841			3.08	463	7
842	154	DSC	3.24	553	7
665	206	K	3.3	516	7
643	160	K	2.4	503	7
836			2.57	496	7
606	142	K	3.25	420	6
666	163	K	2.68	516	7
844	125	K	2.68	530	7
845	167	DSC	3.18	512	7
846	170	K	2.49	477	6
847			0.79	435	5
667	181	DSC	3.07	471	7
848	223	K	3.13	496	7
849	80	K	3.11	453	7
850	142	DSC	3.67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3.55	526	7
852	233	K	3.43	496	7
853	254	K	3.12	496	7
670	157	K	3.03	461	6
855			1.01 0.86	501 501	4 5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

134	184	DSC	2.71	504	6
	194	K	2.72	504	6
454	244.06	DSC	3.25	545	8
455	155	K	3.13	586	8
456	143.58	DSC	2.9	502	8
96	168.08	DSC	2.94	501	8
457			3.2	571	6
458	171.31	DSC	3.34	470	6
44a					
+ 44	215.29	DSC	3.84	495	6
459	99.32	DSC	4.23	593	6
460			3.14	438	6
463			3.72	568	6
464			4.39	555	6
465	141.31	DSC	2.91	473	6
467	135	K	2.89	503	6
468	130	K	2.84	503	6
469	135	K	3.05	487	6
471	140	K	3.14	489	6
473	140	K	3.14	489	6
474			3.56	590	6
135	194	DSC	3.13	461	6
		K			
475	152.98	DSC	3.18	420	6
476	170.9	DSC	3.6	448	6
477	80	K	3.05	380	6
478	70	K	2.93	407	6
136	166	DSC	3.14	531	6
480		DSC	3.13	515	6
97	187.39	DSC	2.87	436	6
	187.8	DSC	2.87	436	6
98	186.98	DSC	2.87	436	6
	186.27	DSC	2.87	436	6
481	172.5	DSC	3.67	474	6

696	188	K	3.07	456	6
856	97	K	2.96	482	6
857	180	K	3.43	487	6
671	144	DSC	2.97	501	6
858	154	K	3.58	470	6
673	181	DSC	3.76	482	6
	180	K			
676	88	K	3.71	503	6
859	80	K	3.22	485	6
860	151	DSC	3.21	485	6
678	148	DSC	2.27	539	7
			2.87	539	6
680	167	DSC	2.58	460	6
861	156	K	3.22	447	6
691	99	DSC	2.17	477	7
			2.73	477	6
862	178	K	3.44	573	6
682	149	K	2.86	461	6
863	170	K	3.77	462	6
864	154	K	3.77	462	6
865	146	DSC	3.81	498	6
866	144	DSC	3.81	498	6
679			2.99	491	6
693	151	DSC	2.79	502	6
867	178	K	2.98	424	6
868	178	K	2.98	424	6
694	197	DSC	3.49	501	6
869	138	K	3.46	489	6
692	157	K	3.19	498	6
675	187	K	3.44	517	6
870	173	K	3.34	456	6
685	203	K	3.17	442	6

Marco Giovanni Mari
USBM - CPT-090

482	106	K	2.82	419	6
483	134	K	3.01	433	6
484			3.03	461	6
485			0.62	474	5
487	143.13	DSC	4.82	488	1
488	96.65	DSC	2.73	393	6
			2.73	393	6
489	128.03	DSC	3.4	551	6
490	223.8	DSC	2.63	449	6
493	87.6	DSC	3.05	435	6
494	135.12	DSC	3.02	447	6
495			3.83	486	6
137			2.8	433	6
499	130	K	3.34	501	6
500			0.69	421	5
501	154.26	DSC	2.63	449	6
502	153.17	DSC	2.65	449	6
503			3.48	511	6
139			3.53	517	6
504	101.17	DSC	2.53	476	6
	104.18	DSC	2.53	476	6
140	123.19	DSC	3.25	458	6
	128.99	DSC	3.26	458	6
506			3.42	463	6
507			3.36	463	6
508	165.94	DSC	3.49	446	6
509			3.42	634	6
510	70	K	2.77	407	6
141	150	K	3.29	448	8
	171.28	DSC	3.54	448	6
	156.7	DSC			
511			0.74	502	5
512	180	K	3.41	473	6
513	160.65	DSC	3.55	469	6
514	139	K	3.3	489	6
	135.37	DSC			
515			4.78	516	3

871	154	DSC	3.05	450	6
872	89	DSC	4.08	515	6
677	177	DSC	3.44	435	6
873	183	DSC	3.07	457	6
874	107	K	3.24	450	6
875	98	K	3.24	450	6
877	213	DSC	2.94	500	6
878	143	DSC	3.52	503	6
879			0.89	531	5
880	135	DSC	3.45	501	6
668	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156.5	DSC	4.53	440	6
882	164	K	4.46	454	6
883	194	DSC	4.35	399	6
884	80	K	3.58	483	6
885	148	DSC	5.13	640	6
886	130	K	3.97	455	6
887	245	DSC	2.81	457	6
888			2.96	500	6
889			0.6		5
890			6.18	444	1
891	186	K	3.89	489	6
892	157	K	4.32	534	6
893			1.05	443	4
894			3.58	489	6
895	182	DSC	3.56	470	6
896	166	DSC	2.74	419	6
897	153	DSC	2.75	419	6

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

516			0.98 1.08	471 471	5 4
35			0.92	416	5
517	187.18	DSC			
518	187.66	DSC	3.01	479	6
519	163.93	DSC	3.08	516	6
102			0.89	487	4
521			0.91	475	5
522	134.16	DSC	2.99	503	6
523	125.77	DSC	3.53	517	6
142	126.8	DSC	3.53	517	6
524	122.12	DSC	3	433	6
525	223.34	DSC	3.32	514	6
526	234.8	DSC	3.32	514	6
527	144 145.21	K DSC	3.19	484	6
143	184.72	DSC	3.15	516	6
528	110.16	DSC	2.86	518	6
529	141.1	DSC	3.06	459	6
530	132.62 132.62	DSC DSC	2.96	488	6
10			4.28	551	6
531			3.53	489	6
36	160.14	DSC	3.38	418	6
532	164 165	K DSC	3.06	470	6
533	180.45 181.17	DSC DSC	2.71	449	6
534	205.99	DSC	3.6	475	6
535	180 179.19	K DSC	3.4	473	6
536	209.5	DSC	3.72	461	6
537	201.67	DSC	3.7	461	6

898			6.24	430	1
899			3.6	480	6
900	214	DSC	3.47	475	6
901	208	DSC	3.02	433	6
902	>260	K	2.34	470	6
903	153	DSC	3.65	513	6
904	181	DSC	3.07	471	6
905			0.98	457	5
906			2.83	517	6
907			2.97	491	7
908			3.19	501	7
909			2.99	491	7
910			3.18	501	7
911			3.13	501	7
912	102	K	2.89	474	7
913	170	K	3.1	538	7
914	166	K	3.01	599	7
915			3.22	542	7
916	70	K	3.53	552	7
917	222	DSC	2.73	517	7
918			3.36	496	7
919	130	DSC	3.5	490	7
920	123.5	DSC	3.39	541	7
921	123	DSC	3.07	493	7
922	123	DSC	3.07	493	7
927	152	K	2.52	483	7
928	130	K	5.42	442	9

Dati di NMR

Gli esperimenti di NMR sotto sono stati condotti utilizzando spettrometri Bruker Avance 500 e Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, utilizzando la regolazione interna sul deuterio e provvisti di testa della sonda a tripla risonanza inversa (TXI ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N) per il 500 MHz e con testa della sonda a doppia risonanza inversa (SEI ^{1}H, ^{13}C,) per il 400 MHz. Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in parti per milione (ppm).

Composto 131

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.38 - 6.49 (m, 3H), 4.82 (br. s., 2H), 4.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.71 - 3.75 (m, 5H), 3.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.05 - 1.26 (m, 1H), 0.42 - 0.51 (m, 2H), 0.16 - 0.25 (m, 2H)

Composto 149

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 4.15 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Composto 148

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 4.15 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Composto 147

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (br. s., 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.51 (m, 3H), 4.58 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.03 - 4.19 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.09 - 3.20 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 7.3, 14.5 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

Composto 146

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 6H)

Composto 145

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.88 - 3.99 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.30 (td, *J* = 6.3, 11.9 Hz, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 2.96 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Composto 144

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.41 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.14 (br. s., 2H), 3.01 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)

Composto 143

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.32 - 6.42 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.35 - 3.43 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)

Composto 142

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H)

Composto 141

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.34 - 6.44 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 3.84 - 3.99 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 1.66 - 1.86 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

Composto 140

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.96 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (br. s., 1H)

Composto 139

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H)

Marco Giovanni Mari
USBM CPI 090

Composto 137

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (br.s., 3H), 8.49 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (br. s., 2H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)

Composto Numero 98

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 3.6, 14.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.73 (s, 6H), 3.68 (dd, *J* = 8.1, 14.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 2H)

Composto 136

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.21 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 2.8, 11.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.31 - 3.38 (td, *J* = 6.1, 11.7, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.18 - 1.37 (m, 8H)

Composto 135

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 4.12 - 4.27 (m, 4H), 3.30 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Composto 134

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.29 - 3.42 (m, 1H), 3.16 (br. s., 2H), 2.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

Composto Numero 5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 2.68 - 2.72 (m,, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.78 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H)

Composto 133

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.29 - 6.49 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 5H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 1.98 (m, 1H)

Composto 132

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.23 - 3.32 (m, 4H), 2.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m,2H)

Composto Numero 300

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.54 - 8.63 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.42 - 6.47 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 3H)

Composto Numero 4

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Numero del composto 84

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.30 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 2H)

Composto 130

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.38 - 6.47 (m, 3H), 5.55 (br.s., 1H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.91 (m, 12H), 3.36 - 3.55 (m, 6H), 3.09 - 3.31 (m, 4H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.75 - 1.97 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 1H), 0.43 - 0.52 (m, 2H), 0.15 - 0.24 (m, 2H)

Gli esperimenti di NMR sotto sono stati condotti utilizzando uno spettrometro Bruker Avance AV400, utilizzando una regolazione interna sul deuterio e provvisto di una testa della sonda a 4 nuclei (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P). Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in parti per milione (ppm) a 27°C.

Composto 138

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.07 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.56-8.47 (1H, m), 8.27-8.21 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 3.98-3.89 (3H, m), 3.83 (2H, d), 2.76 (3H, d), 1.23-1.13 (1H, m), 0.50-0.41 (2H, m), 0.22-0.14 (2H, m).

Composto Numero 99

^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.89 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.01 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.47-6.40 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (7H, s).

Composto 200

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 6.46-6.36 (3H, m), 3.99-3.82 (5H, m), 3.75 (6H, s), 1.23 (3H, t).

Composto 201

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):: 8.92 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.76 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.81 (2H, dd), 6.64 (1H, d), 3.92 (6H, d), 3.88-3.73 (5H, m), 1.24 (3H, t).

Composto 11

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.98 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 6.43 (2H, d), 6.40 (1H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.41 (3H, s).

Composto 202

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.42 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.82-3.70 (8H, m), 1.24-1.12 (1H, m), 0.53-0.43 (2H, m), 0.26-0.16 (2H, m).

Marco Giovanni Mari
USBM ~~OPI~~ 090

Composto 12

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 6.41 (3H, dd), 3.93 (3H, s), 3.79 (2H, t), 3.75 (6H, s), 1.73-1.63 (2H, m), 0.96 (3H, t)

Composto 204

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.00-8.94 (1H, m), 8.59-8.53 (1H, m), 8.25-8.18 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.44 (2H, d), 6.40 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.60 (2H, t), 3.29 (3H, s).

Composto 13

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.97 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 6.41 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.69 (2H, d), 2.09-1.97 (1H, m), 0.98 (6H, d).

Composto 205

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.02 (1H, s), 8.60-8.54 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 6.48 (2H, d), 6.40 (1H, t), 6.32 (1H, s), 5.25 (2H, s), 3.97-3.89 (3H, m), 3.78-3.69 (7H, m), 3.29 (3H, s), 2.18 (3H, s).

Parte farmacologica

Saggi biologici A

FGFR1 (saggio enzimatico)

In un volume finale di reazione di 30 µl, FGFR1 (h) (25 ng/ml) è stato incubato con HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, Na_3VO_4 0,1mM, Triton-X-100 allo 0,01%, Btn-Flt3 500nM e ATP 5µM in presenza del composto (DMSO all'1% finale). Dopo l'incubazione per 60 minuti a temperatura ambiente la reazione è stata fermata con Eu-anti P-Tyr 2,27nM, EDTA 7mM, SA-XL-665 31,25nM e BSA allo 0,02% che era stata per 60 minuti a temperatura ambiente. Il segnale del trasferimento di energia per risonanza con risoluzione nel tempo (TR-FRET) (eccitazione 340 nm, emissione 620 nm, emissione 655 nm) è stato misurato in seguito ed i risultati vengono espressi in RFU (unità di fluorescenza relative). In questo saggio, è stato determinato l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10µM a 0,1nM) ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

FGFR2 (saggio enzimatico)

In un volume finale di reazione di 30 µl, FGFR2 (h) (150 ng/ml) è stato incubato con HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, Na_3VO_4

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

0,1mM, Triton-X-100 allo 0,01%, Btn-Flt3 500nM e ATP 0,4μM in presenza del composto (DMSO all'1% finale). Dopo l'incubazione per 60 minuti a temperatura ambiente la reazione è stata fermata con Eu-anti P-Tyr 2,27nM, EDTA 7mM, SA-XL-665 31,25nM e BSA allo 0,02% che era stata per 60 minuti a temperatura ambiente. Il segnale di trasferimento di energia per risonanza con risoluzione nel tempo (TR-FRET) (eccitazione 340 nm, emissione 620 nm, emissione 655 nm) è stato misurato in seguito ed i risultati vengono espressi in (unità di fluorescenza relative). In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR3 (saggio enzimatico)

In un volume finale di reazione di 30 μl, FGFR3 (h) (40 ng/ml) è stato incubato con HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, Na_3VO_4 0,1mM, Triton-X-100 allo 0,01%, Btn-Flt3 500nM e ATP 25μM in presenza del composto (DMSO all'1% finale). Dopo l'incubazione per 60 minuti a temperatura ambiente la reazione è stata fermata con Eu-anti P-Tyr 2,27nM, EDTA 7mM, SA-XL-665 31,25nM e BSA allo 0,02% che era stata per 60 minuti a temperatura ambiente. Il segnale di trasferimento di energia per risonanza con risoluzione nel tempo (TR-FRET) (eccitazione 340 nm. emissione 620 nm, emissione 655 nm) è stato misurato in seguito ed i risultati vengono espressi in RFU (unità di fluorescenza relative). In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR4 (saggio enzimatico)

In un volume finale di reazione di 30 μl, FGFR4 (h) (60 ng/ml) è stato incubato con HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, Na_3VO_4 0,1mM, Triton-X-100 allo 0,01%, Btn-Flt3 500nM e ATP 5μM in presenza del composto (DMSO all'1% finale). Dopo l'incubazione per 60 minuti a temperatura ambiente la reazione è stata fermata con Eu-anti P-Tyr 2,27nM, EDTA 7mM, SA-XL-665 31,25nM e BSA allo 0,02% che era stata per 60 minuti a temperatura ambiente. Il segnale di trasferimento di energia per risonanza con risoluzione nel tempo (TR-FRET) (eccitazione 340 nm, emissione 620 nm, emissione 655 nm) è stato misurato in seguito ed i risultati vengono espressi in RFU (unità di fluorescenza relative). In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

KDR (VEGFR2) (saggio enzimatico)

In un volume finale di reazione di 30 μl, KDR (h) (150 ng/ml) è stato incubato con HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, Na_3VO_4 0,1mM, Triton-X-100 allo 0,01%, Btn-Flt3 500nM e ATP 3μM in presenza del composto (DMSO all'1% finale). Dopo l'incubazione per 120 minuti a

Marco Giovanni Mari
USBM - CP1-090

temperatura ambiente la reazione è stata fermata con Eu-anti P-Tyr 2,27nM, EDTA 7mM, SA-XL-665 31,25nM e BSA allo 0,02% che era stata per 60 minuti a temperatura ambiente. Il segnale di trasferimento di energia per risonanza con risoluzione nel tempo (TR-FRET) (eccitazione 340 nm, emissione 620 nm, emissione 655 nm) è stato misurato in seguito ed i risultati vengono espressi in RFU (unità di fluorescenza relative). In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Ba/F3-FGFR1 (meno IL3 o più IL3) (saggio di proliferazione cellulare)

In una piastra da 384 pozzetti, 100 nl di diluizione dei composti in DMSO sono stati spruzzati prima di aggiungere 50 μl di terreno di coltura cellulare (RPMI-1640 privo di rosso fenolo, FBS al 10%, L-glutammina 2mM e gentamicina 50 μg/ml) contenenti 20000 cellule per pozzetto di cellule trasfettate Ba/F3-FGFR1. Le cellule sono state poste in un incubatore a 37°C e CO_2 al 5%. Dopo 24 ore, 10 μl di soluzione di Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0,5mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0,5mM, resazurina 0,15mM e tampone fosfato 100mM) sono stati aggiunti ai pozzetti, incubati per 4 ore a 37°C e CO_2 al 5% prima di misurare le RFU (unità di fluorescenza relative) (eccitazione 540 nm, emissione 590 nm) in un lettore di fluorescenza per piastre.

In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$). Come controprova lo stesso esperimento è stato eseguito in presenza di 10 ng/ml di IL3 murina.

Ba/F3-FGFR3 (meno IL3 o più IL3) (saggio di proliferazione cellulare)

In una piastra da 384 pozzetti, 100 nl di diluizione dei composti in DMSO sono stati spruzzati prima di aggiungere 50 μl di terreno di coltura cellulare (RPMI-1640 privo di rosso fenolo, FBS al 10%, L-glutammina 2mM e gentamicina 50 μg/ml) contenenti 20000 cellule per pozzetto di cellule trasfettate Ba/F3-FGFR3. Le cellule sono state poste in un incubatore a 37°C e CO_2 al 5%. Dopo 24 ore, 10 μl di soluzione di Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0,5mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0,5mM, resazurina 0,15mM e tampone fosfato 100mM) sono stati aggiunti ai pozzetti, incubati per 4 ore a 37°C e CO_2 al 5% prima di misurare le RFU (unità di fluorescenza relative) (eccitazione 540 nm, emissione 590 nm) in un lettore di fluorescenza per piastre.

In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} ($-logIC_{50}$). Come controprova lo stesso esperimento è stato eseguito in presenza di 10 ng/ml di IL3 murina.

Ba/F3-KDR (meno IL3 o più IL3) (saggio di proliferazione cellulare)

In una piastra da 384 pozzetti, 100 nl di diluizione dei composti in DMSO sono stati spruzzati prima di aggiungere 50 μl di terreno di coltura cellulare (RPMI-1640 privo di rosso fenolo, FBS al 10%, L-glutammina 2mM e gentamicina 50 μg/ml) contenenti 20000 cellule per pozzetto di cellule trasfettate Ba/F3-KDR. Le cellule sono state poste in un incubatore a 37°C e CO_2 al 5%. Dopo 24 ore, 10 μl di soluzione di Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

0,5mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0,5mM, resazurina 0,15mM e tampone fosfato 100mM) sono stati aggiunti ai pozzetti, incubati per 4 ore a 37°C e CO_2 al 5% prima di misurare le RFU (unità di fluorescenza relative) (eccitazione 540 nm, emissione 590 nm) in un lettore di fluorescenza per piastre.

In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} (-logIC_{50}). Come controprova lo stesso esperimento è stato eseguito in presenza di 10 ng/ml di IL3 murina.

Ba/F3-Flt3 (meno IL3 o più IL3) (saggio di proliferazione cellulare)

In una piastra da 384 pozzetti, 100 nl di diluizione dei composti in DMSO sono stati spruzzati prima di aggiungere 50 μl di terreno di coltura cellulare (RPMI-1640 privo di rosso fenolo, FBS al 10%, L-glutammina 2mM e gentamicina 50 μg/ml) contenenti 20000 cellule per pozzetto di cellule trasfettate Ba/F3-Flt3. Le cellule sono state poste in un incubatore a 37°C e CO_2 al 5%. Dopo 24 ore, 10 μl di soluzione di Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0,5mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0,5mM, resazurina 0,15mM e tampone fosfato 100mM) sono stati aggiunti ai pozzetti, incubati per 4 ore a 37°C e CO_2 al 5% prima di misurare le RFU (unità di fluorescenza relative) (eccitazione 540 nm, emissione 590 nm) in un lettore di fluorescenza per piastre.

In questo saggio, l'effetto inibitorio di concentrazioni differenti di composto (intervallo da 10μM a 0,1nM) è stato determinato ed utilizzato per calcolare un valore di IC_{50} (M) e di pIC_{50} (-logIC_{50}). Come controprova lo stesso esperimento è stato eseguito in presenza di 10 ng/ml di IL3 murina.

I dati per i composti dell'invenzione nei suddetti saggi vengono forniti nella Tabella A2.

Tabella A2

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
200	8.53	8.11	8.73	7.92	7.05	6.41	<5	6.61	<5	5.79	<5	5.2	<5
11	8.36	7.91	8.66	7.76	7.43	6.3	<5	6.43	<5	6.06	<5	5.71	<5
202	8.11 8.18	7.71 7.9	~8.33 8.45	7.61 7.6	6.58 6.72	5.95 6.15	<5 <5	6.1 5.93	<5 <5	5.14 5.18	<5 <5	<5 <5	<5 <5
17	7.93	7.48	8.15	7.13	6.39	5.95	<5	5.67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7.26	7.19	7.75	6.73	6.17	5.49	<5	5.54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8.27	7.93	8.47	7.55	6.79	6.53	<5	6.64	<5	5.35	<5	<5	<5
205	8.85	8.46	9	8.55	7.07	6.42	<5	7.09	<5	5.52	<5	5.24	<5
206	8.15	7.91	8.52	7.46	6.67	5.79	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8.86	8.32	8.64	7.45	7.18	5.59	<5	~5.56	~5.24	<5	<5	<5	<5
56	8.35 8.37	8.19 8.09	8.68 8.55	7.55 7.57	6.92 6.97	6.12 6.28	<5 <5	5.72 5.9	<5 <5	<5 5.06	<5 <5	<5 <5	<5 <5
208	7.35	7.21	7.26	6.8	5.82	5.73	<5	5.66	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

209	5.92	~6.07	6.22	5.29	6.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8.37	8.03	8.45	7.75	6.75	6.7	<5	6.53	<5	5.26	<5	<5	<5
211	8.29	7.88	8.13	7.39	6.7	6.44	<5	6.01	<5	5.26	<5	<5	<5
1	8.59	8.5	9.05	8.25	7.07	7.04	<5	6.89	<5	6.03	<5	<5	<5
	8.64	8.41	8.95	8.27	7.1	6.56	<5	6.86	<5	5.6	<5	5.09	<5
212	8.43	8.15	8.86	7.83	6.92	6.36	<5	5.98	<5	~5.02	<5	<5	<5
213	8.33	8.09	8.55	7.74	6.65	6.45	<5	6.06	<5	<5	<5	<5	<5
214	7.16	7	7.39	6.33	5.74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8.86	8.28	8.58	7.66	6.79	5.69	<5	6.05	~5.02	~5.06	~5.09	~5.26	~5.2
22	5.99	6.07	6.12	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8.99	8.42	9.01	7.84	7.37	5.8	~5.19	6.15	~5.27	~5.27	~5.26	~5.27	~5.08
122	8.77	8.49	9.1	8.21	7.12	6.36	<5	6.87	<5	5.47	<5	<5	<5
58	6.17	6.39	6.78	<6	<6	<5	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
3	8.71	8.63	9.03	8.29	7.75	7.24	<5	7.1	<5	5.91	<5	5.22	<5
	8.77	8.49	8.97	8.25	7.39								
218	8.42	~8.05	8.29	7.63	6.62	6.71	<5	6.61	<5	<5	<5	<5	<5
219	6.95	6.92	7.23	6.12	<6	5.05	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
220	7.27	7.01	7.53	6.59	6.48	5.44	<5	5.34	<5	<5	<5	<5	<5
221	6.63	6.62	7.08	<6	6.97	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8.74	8.44	9.04	8.37	6.95	6.73	<5	7	<5	5.3	<5	<5	<5
224	7.84	7.83	8.2	7.51	7.19	5.64	<5	5.6	<5	5.37	<5	5.23	<5

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

62	8.9	8.45	9.06	7.92	7.55	5.88	~5.25	6.06	~5.25	~5.27	~5.27	~5.26
23	8.73	8.54	9.15	8.35	6.91	7.02	<5	6.74	<5	5.28	<5	<5	<5
226	8.16	8.07	8.69	7.52	6.46	6	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
8	8.84	8.48	8.61	7.98	7.15	5.96	<5	7.12	<5	<5	<5	<5	<5
	8.84	8.82	8.49	7.95	7.55	6.07	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
84	8.76	8.55	8.75	8.1	7.43	6.57	<5	6.92	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.67	8.8	8.73	8.03	7.56	7.29	<5	7.16	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.76	8.61	8.71	8.12	7.44	6.75	<5	6.82	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.66	8.71	8.73	7.95	7.43	6.47	<5	7.06	<5	5.75	<5	<5	<5
	8.74	8.48	8.62	7.8	7.3	6.58	<5	7.15	<5	5.57	<5	<5	<5
	8.92	8.47	8.69	7.88	7.08	6.1	<5	7.03	<5	5	<5	<5	<5
	8.96	8.56	8.74	8.06	7.46	6.08	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
	8.78	8.4	8.66	7.97	7.52	5.94	<5	7.11	<5	<5	<5	<5	<5
	8.81	8.64	8.64	7.98	7.27	6.87	<5	7.29	<5	5.73	<5	<5	<5
227	8.27	8.03	8.6	7.8	6.78	5.76	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
65	8.51	8.19	8.35	7.49	6.46	6	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
229	8.53	8.14	8.95	7.64	6.68	5.75	<5	6.39	<5	<5	<5	<5	<5
73	8.73	8.53	8.64	7.46	7.31	6.09	~5.07	6	~5.25	~5.23	~5.24	~5.25	<5
231	8.16	8.29	8.45	7.38	7	5.71	<5	6.23	<5	~5.08	<5	<5	<5
59	7.76	7.95	8.07	6.99	6.59	6.34	<5	6.55	<5	<5	<5	<5	<5
52	8.04	7.82	8.21	7.28	6.91	5.7	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5
232	<6	<6	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

64	7.67	7.39	7.29	7.09	<6	6.17	<5	5.75	<5	<5	<5	<6	<5
233	8.76	8.57	8.93	8.13	7.27	6.66	<5	6.97	<5	5.59	<5	<5	<5
19	8.09	8.01	8.17	6.93	6.86	5.2	<5	~5.68	~5.23	<5	<5	~5.18	<5
130	8.32	8.19	8.54	7.37	7.69	6.16	~5.25	6.06	~5.33	~5.62	~5.3	~5.28	~5.26
235	8.78	8.53	8.68	7.42	7.26	5.72	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.72	7.33	7.93	6.95	6.16	5.99	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
	7.72	7.43	7.77	7.02	6.05	5.55	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
237	6.84	6.99	7.35	6.5	6.14	~5.16	<5	~5.17	<5	<5	<5	<5	<5
238	9.01	8.57	8.88	7.76	7.54	6.2	<5	6.89	<5	5.32	<5	<5	<5
66	6.54	6.96	7.22	6.18	<6	<5	<5	~5.04	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8.64	8.48	9.02	8.03	6.86	6.51	<5	7.04	<5	5.41	<5	<5	<5
	8.56	8.33	8.79	7.97	7.34	7.1	<5	7.05	<5	5.49	<5	<5	<5
113	8.35	8.18	8.71	7.8	6.69	6.71	<5	6.95	<5	5.45	<5	<5	<5
68	5.86	5.99	~6.06	<5	5.91	<5	<5	~5.11	~5.15	<5	<5	5.21	<5
239	~8.66	8.5	8.76	7.33	7.14	5.94	<5	5.91	~5.28	5.25	~5.21	~5.26	~5.25
240	8.7	8.26	8.75	7.17	7.01	6.08	<5	5.71	~5.26	~5.14	~5.26	~5.26	<5
241	9.12	8.86	9.05	8.51	7.74	8.02	<5	8.03	~5.06	6.69	<5	~5.09	<5
	9.43	8.78	8.73	8.59	7.61	7.97	<5	8.01	~5.08	6.65	<5	~5.14	<5
55	8.72	8.52	8.75	7.24	7.12	6.1	~5.16	5.95	~5.27	~5.24	~5.25	~5.26	~5.2
242	8.62	8.61	8.9	8.01	7.44	6.96	<5	7	<5	5.77	<5	<5	<5
243	8.66	8.36	8.89	7.61	7.04	6.01	<5	6.01	~5.25	~5.02	~5.2	~5.21	~5.19

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

244	8.27	8.29	8.49	7	6.76	5.84	<5	5.77	~5.25	~5.05	~5.08	~5.24	<5
245	8.2	8.02	8.37	6.71	6.87	6.91	<5	6.82	<5	5.94	<5	<5	<5
246	8.22	8.09	8.65	7.28	6.47	5.69	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7.88	7.94	8.52	7.32	6.82	5.97	<5	5.86	<5	~5.01	<5	<5	<5
249	8.45	8.31	8.65	7.09	7.36	6.55	<5	6.56	<5	5.64	<5	<5	<5
250	8.35	8.08	8.59	7.37	6.49	5.73	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7.73	7.73	7.93	6.12	6.34	5.31	<5	~5.29	~5.26	~5.12	~5.23	~5.26	~5.37
21	8.75	8.48	9.07	8.07	6.79	6.75	<5	6.8	<5	5.56	<5	<5	<5
72	8.8	~8.5	8.91	7.33	7.22	6.1	~5.05	6.03	~5.29	~5.28	~5.26	~5.27	~5.19
253	8.54	8.33	8.74	7.6	6.78	5.92	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8.41	8.19	8.52	7.52	6.35	6.13	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7.78	7.9	8	7.07	<6	6.14	<5	6.42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8.57	8.52	8.23	7.58	7.23	6.91	<5	7.13	<5	5.77	<5	<5	<5
256	9.21	8.54	8.88	8.31	7.28	7	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8.76	8.47	8.9	8.11	7.14	6.85	<5	6.76	<5	5.64	<5	5.22	<5
257	7.96	7.58	7.9	7.59	6.49	6.46	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8.73	8.42	8.87	8.12	7.15	7.05	<5	6.9	<5	5.7	<5	<5	<5
	8.5	8.42	8.79	8.1	6.77	6.69	<5	7.11	<5	5.5	<5	<5	<5
7	8.3	8.17	8.57	7.92	6.66	6.36	<5	6.58	<5	5.26	<5	<5	<5
259	8.81	8.63	9.1	8.4	7.28	7.24	<5	7.17	<5	5.45	<5	<5	<5
260	8.79	8.51	8.9	8.18	7.47	7.2	<5	6.88	<5	5.58	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM ~~QCPI~~-090

27	6.13	6.56	6.3	<6	6.4	5.67	<5	<5	<5	6.17	<5	5.32	<5
78	8.13	7.93	8.4	7.42	6.77	6.19	<5	6.12	<5	5.24	<5	<5	<5
	8.22	8.11	8.36	7.45	6.96	6.63	<5	6.46	<5	~5.68	<5	<5	<5
	8.1	8.03	8.43	7.52	6.68	6.26	<5	6.26	<5	5.38	<5	<5	<5
261	8.71	8.5	8.39	8.14	7.38	5.96	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
262	9.29		9.35	8.91	7.86	7.74	<5	7.87	<5	6.75	<5	<5	<5
25	9.11	8.64	8.43	7.92	7.04	7.36	<5	7.22	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.78	8.61	8.52	7.78	7.11	7.35	<5	7.36	<5	5.86	<5	<5	<5
263	8.75	8.52	8.75	8.14	7.39	6.72	<5	6.75	<5	5.54	<5	<5	<5
264	8.97	8.75	8.45	8.09	7.78	7.47	<5	7.58	<5	6.12	<5	<5	<5
265	8.79	8.59	8.44	8.04	7.05	6.51	<5	6.65	<5	5.24	<5	<5	<5
266	8.76	8.62	8.33	7.97	7.37	5.79	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
76	8.46	8.19	8.43	7.65	7.05	7.18	5	6.92	<5	6.08	5.02	5.09	<5
267	7.83	7.7	8	7.43	6.2	5.69	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
268	9.43	8.74	9.14	9.05¶	7.96	7.74	<5	8.09	<5	6.69	<5	<5	<5
	9.25	8.75	9.41	8.78	7.96	7.86	<5	7.89	<5	6.69	<5	<5	<5
269	6.28	6.44	6.51	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
271	8.14	7.87	8.58	7.61	6.75	6.14	<5	6.19	<5	~5.06	<5	<5	<5
272	9.02	8.75	8.82	8.37	7.6	7.36	<5	7.77	<5	6.24	<5	~5.18	<5
273	7.11	7.09	6.71	<6	6.29	5.73	<5	5.68	<5	5.29	<5	<5	<5
274	6.1	6.27	6.65	<6	~6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Marco GiovanniMari
USBM CPL-090

121	8.12	7.86	8.2	7.02	6.63	6.14	<5	~6.06	<5	5.55	<5	5.35	<5
4	9.01	8.35	8.42	8.21	7.32	7.23	<5	7.31	<5	5.48	<5	~5.05	<5
	8.77	8.81	8.49	8.18	7.43	7.08	<5	7.82	<5	6.05	<5	<5	<5
	8.73	8.76	8.5	8.23	7.46	7.72	<5	7.86	<5	6.11	<5	5	<5
	8.96	8.73	8.57	8.31	7.46	7.6	<5	8.05	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.92	8.67	8.44	8.25	7.33	8.07	<5	8.07	<5	6.48	<5	<5	<5
	9.09	8.58	8.6	8.29	7.45	7.61	<5	8.13	<5	6.04	<5	<5	<5
	9.01	8.64	8.56	8.33	7.5	7.61	<5	7.98	~5.12	6	<5	<5	<5
	8.99	8.56	8.6	8.18	7.58	7.89	<5	7.8	<5	6.24	<5	<5	<5
276	8.6	8.46	8.93	8.17	7.23	6.99	<5	~7.17	<5	5.65	<5	<5	<5
28	8.62	8.47	8.83	8.09	7.35	7.15	<5	7.14	<5	5.58	<5	<5	<5
37	8.04	7.99	8.62	7.59	7.14	5.88	~5.07	5.82	<5	~5.1	<5	<5	<5
278	8.46	8.34	8.44	7.66	7.18	5.92	<5	7.09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8.43	8.3	8.4	7.5	7.16	5.76	<5	7.04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8.66	8.39	8.44	7.87	7.31	6.94	<5	7.49	<5	5.34	<5	<5	<5
281	8.41	8.36	8.18	7.59	7.14	7.33	<5	7.1	<5	5.94	<5	~5.15	<5
283	6.39	6.65	6.68	<6	6.31	5.23	<5	~5.21	<5	~5.18	<5	<5	<5
79/79 a	8.62	8.55	8.58	7.82	6.91	7.29	<5	7.58	<5	5.8	<5	<5	<5
602	8.06	8.14	8.13	7.51	7	6.57	<5	6.6	<5	5.28	<5	<5	<5
81	8.21	8.16	8.84	7.48	7.02	6.61	<5	6.43	<5	5.24	<5	<5	<5
80	8.33	8.13	8.72	7.59	6.86	6.69	<5	6.59	<5	5.31	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPF-090

284	9.07	8.8	8.68	8.4	7.39	7.69	<5	7.82	~5.08	5.72	<5	<5	<5
	9.26	8.8	8.8	8.33	7.73	7.56	<5	7.77	~5.01	6.17	<5	~5.1	<5
286	8.75	8.49	8.56	8.14	7.68	7.24	<5	7.32	5.03	5.86	<5	<5	<5
287	8.33	8.3	8.63	7.8	7.69	6.38	<5	6.75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6.1	6.1	6.32	<6	~5.96	<5	<5	5.24	5.28	<5	<5	5.22	<5
288	7.65	~7.77	7.73	7.04	6.76	5.15	<5	6.58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8.87	8.71	8.77	8.39	7.97	7.72	<5	7.79	<5	6.65	<5	<5	<5
293	7.01	6.99	7.49	6.49	6.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8.67	8.4	8.64	7.69	7.28	5.78	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
	8.62	8.6	8.52	7.75	7.07	6.24	<5	6.94	<5	5.4	<5	<5	<5
16	7.81	7.78	8.34	7.39	6.53	6.17	<5	5.78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8.25	8.31	8.84	7.85	7.16	6.07	<5	6.06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8.86	8.61	8.75	8.14	7.6	7.97	<5	7.79	<5	6.32	<5	<5	<5
296	8.61	8.53	8.46	8	6.87	7.47	<5	7.65	<5	5.96	<5	<5	<5
54	6.16	6.07	6.11	<6	~6.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8.19	8.35	8.5	7.66	7.24	5.35	<5	5.56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8.42	8.45	8.18	7.65	6.72	6.71	<5	6.37	<5	5.21	<5	<5	<5
299	8.06	8.23	8.48	7.72	7.31	6.81	<5	6.88	<5	5.74	<5	<5	<5
49	8.93	8.34	9.19	8.33	7.53	7.13	<5	7.06	<5	5.58	<5	5.43	<5
93	8.95	8.66	8.86	8.23	7.65	6.98	<5	6.97	<5	5.81	<5	<5	<5
	8.85	8.46	8.64	8.04	7.58	6.8	<5	6.42	<5	5.47	<5	~5.01	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

302	8.97	8.72	8.68	8.28	7.59	7.93	<5	7.91	<5	6.64	<5	<5	<5
303	8.43	8.48	8.33	7.66	7.92	6.73	<5	6.7	~5.01	6.43	<5	<5	<5
304	8.15	7.82	8.13	7.33	7.13	5.74	<5	7.08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6.38	<5	6.67	<5	5.07	<5	<5	<5
61						5.83	~5.19	~5.67	~5.28	~5.15	~5.25	5.12	~5.12
306						5.74	<5	5.64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5.74	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6.1	<5	6.87	<5	<5	<5	6.84	<5
311						6.38	<5	6.45	<5	5.38	<5	<5	<5
312						5.76	<5	5.86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8.67	8.53	9.01	8.27	7.08	6.98 6.56	<5 <5	7.1 7.09	<5 <5	5.65 5.56	<5 <5	<5 5.09	<5 <5
314						5.92	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
30						6.71	<5	6.32	<5	5.42	<5	5.21	<5
38	8.69	8.21	8.55	7.78	7.06	5.93	<5	6.5	<5	5.14	<5	<5	<5
315						6.6	<5	6.07	<5	5.34	<5	<5	<5
48						7.43	<5	7.53	<5	6.45	<5	<5	<5
316						7.44	<5	7.48	<5	6.35	<5	<5	<5
321	8.85	8.7	8.68	7.99	7.72	6.6	<5	6.92	<5	5.81	<5	<5	<5
57	7.97	7.84	8.42	7.35	6.54	5.92	<5	6.31	<5	<5	<5	<5	<5
323	6.58	6.78	6.84	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI 090

85	7.78	7.84	8.18	7.04	6.59	5.56	<5	6.14	<5	<5	<5	<5
324	8.81	8.65	8.5	7.9	7	7.12	<5	7.46	<5	5.63	<5	<5
325	7.57	7.7	7.3	6.51	6.12	5.79	<5	6.26	<5	<5	<5	<5
86	8.39	8.13	8.58	7.85	7.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8.04	8.05	8.48	7.46	6.79	6.18	<5	6.39	<5	5.12	<5	<5
83	8.47	8.45	7.97	7.35	6.98	6.68	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5
327	6.88	7.11	7.52	6.51	6.16	<5	<5	5	<5	<5	<5	<5
328	9.14	8.71	8.78	8.29	7.7	6.94	<5	7.13	5.11	5.76	<5	~5.12
330	8.85	8.65	8.51	7.75	7.47	6.49	<5	6.7	~5.08	~5.56	~5.08	~5.19
332	8.82	8.67	8.52	7.85	7.33	7.27	<5	7.57	<5	6.04	<5	<5
333	8.47	8.39	8.42	7.86	7.15	5.68	<5	6.13	<5	<5	<5	<5
334	7.37	7.2	7.29	6.61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9.06	8.84	9.23	8.68	7.67	7.13	<5	7.6	<5	6.09	<5	<5
336	8.51	8.5	8.7	7.88	6.86	6.36	<5	6.85	<5	5.37	<5	<5
338	9.21	~8.93	8.89	8.16	7.43	6.52	<5	7.12	<5	5.53	<5	<5
339	8.24	8.19	8.04	7.16	7.17	5.92	<5	6.11	<5	<5	<5	<5
32	6.56	6.4	6.61	<6	<6	<5	<5	5.37	<5	<5	<5	<5
131	7.94	8.01	8.47	7.35	6.71	6.1	<5	6.31	<5	5.07	<5	<5
340	8.05	8.05	8.39	7.3	6.6	6.54	<5	7.26	<5	5.22	<5	<5
342	8.91	8.6	8.43	7.93	7.26	7.31	<5	7.59	<5	5.83	<5	<5
343	8.55	8.47	8.42	7.6	7.02	6.52	<5	6.56	<5	5.28	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

344	8.68	8.47	8.18	7.35	7.24	6.9	<5	7.22	<5	5.95	<5	6.12	<5
31	9.01	8.51	9.21	8.42	7.24	6.85	<5	7.41	<5	5.71	<5	5.32	<5
	8.86	8.61	9.06	8.51	7.34	6.96	<5	7.29	<5	5.87	<5	5.53	<5
345	8.38	8.41	8.73	7.63	7.06	5.82	<5	6.32	~5.02	~5.01	<5	~5.01	<5
346	~6.64	6.55	6.45	6.59	<6	5.17	<5	5.68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8.85	8.67	8.64	8.24	7.2	7.46	<5	7.99	<5	6.09	<5	~5.12	<5
348	8.07	7.91	8.04	7.37	6.61	6.21	<5	6.61	<5	5.21	<5	<5	<5
351	8.34	8.29	7.8	6.98	7.04	5.93	<5	6.59	<5	~5.38	<5	<5	<5
89	8.43	8.35	8.52	7.6	7.01	6.33	<5	6.82	<5	5.31	<5	<5	<5
352	8.98	8.54	8.64	8.29	7.37	7.5	<5	7.89	<5	5.89	<5	<5	<5
87	9.01	8.73	8.88	8.46	7.62	7.51	<5	7.89	<5	6.39	<5	5.07	<5
353	7.68	7.73	8.07	7.06	6.33	5.64	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8.51	8.08	8.43	7.7	6.57	6.2	<5.52	6.68	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52
355	7.49	7.21	7.19	6.21	6.23	5.19	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
356	~8.07	8.06	8.23	7.49	6.83	6.2	<5	6.56	<5	5.22	<5	<5	<5
53	6.45	6.47	6.38	~6.15	6.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7.91	7.71	8.25	7.47	6.59	<5	<5	~5.27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7.3	6.9	6.98	6.58	6.64	5.44	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8.74	8.37	8.38	7.7	7.11	6.91	<5	7.38	<5	5.69	<5	<5	<5
358	6.83	7.01	6.97	6.64	<6	<5	<5	5.12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7.65	7.57	7.66	7.12	6.14	5.69	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

360	7.87	7.67	7.89	6.9	6.16	5.5	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5
361	7.47	7.42	7.27	6.15	6.1	5.67	<5	6.05	<5	5.17	<5	5.25	<5
362	8.62	8.26	8.32	7.78	7.09	6.6	<5	7.17	<5	5.54	<5	<5	<5
363	8.92	8.71	8.95	8.36	7.51	6.52	<5	6.7	<5	5.28	<5	<5	<5
	9	8.75	8.84	8.35	7.33	5.8	<5	6.57	<5	5.07	<5	<5	<5
364	8.41	8.19	8.23	7.59	7.69	5.94	<5	6.45	<5	5.8	<5	<5	<5
365	8.64	8.41	8.57	7.97	7.52	6.29	<5	6.94	<5	5.74	<5	<5	<5
366	8.94	8.6	8.62	8.18	7.31	7.23	<5	7.92	<5	5.95	<5	<5	<5
367	9.26	8.86	8.94	8.54	7.47	7.17	<5	7.63	<5	6.02	<5	<5	<5
300	8.15	7.99	8.38	7.9	7.01	>8	<5	>8	<5	5.29	<5	5.09	<5
	8.14	8.46	8.41	7.87	7.2	7.9	5.28	8.18	~5.12	5.56	5.1	5.33	5.17
	8.35	8.41	8.59	7.84	7.02	6.92	<5	7.81	<5	5.21	<5	5.11	<5
368	~8.96	8.7	8.81	8.09	7.23	5.93	<5	6.41	<5	5.14	<5	<5	<5
369	7.76	7.93	7.5	6.73	7.63	5.2	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
370	8.68	8.57	8.61	8	6.86	5.95	<5	6.51	<5	<5	<5	<5	<5
371	8.8	8.68	8.42	8.17	7.24	6.04	~5.03	6.64	~5.17	5.58	5.13	~5.22	~5.13
92	9.09	8.57	8.99	8.74	7.64	6.65	<5	7.72	<5	5.79	<5	<5	<5
	8.96	8.6	8.97	8.73	7.81	7.39	<5	7.55	<5	6.16	<5	<5	<5
	9.04	8.45	8.99	8.58	7.65	7.74	<5	7.83	<5	6.23	<5	<5	<5
373	7.96	7.97	7.97	7.26	6.62	5.63	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
374						6.55	<5	6.96	<5	5.15	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

375	8.63	8.59	9.06	8.19	6.99	6.88 7.13	<5 <5	7.36 7.17	<5 <5	5.3 5.84	<5 <5	<5 <5	<5 <5
376						6.92	<5	7.32	<5	5.91	<5	5.04	<5
377						6.26	<5	6.75	<5	5.41	<5	<5	<5
378	8.46	8.41	8.19	7.66	6.86	7.18 7.43	<5 <5	7.37 7.57	<5 <5	5.43 5.83	<5 <5	<5 <5	<5 <5
379	8.23	8.52	8.25	7.51	7.22	6.13 6.48	<5 <5	6.49 6.59	~5.19 5.1	5.14 ~5.49	<5 ~5.08	<5 ~5.16	<5 <5
380						6.69	<5	6.85	<5	5.32	<5	<5	<5
381						6.81	<5	7.14	<5	5.59	<5	<5	<5
382	8.96	8.69	8.67	8.05	6.93	7.29 7.5	<5 <5	7.63 7.69	~5.05 <5	5.56 5.79	<5 <5	<5 <5	<5 <5
132	8.12	8.54	8.43	7.73	7.46	6.26 6.84	<5 <5	6.75 6.65	<5 <5	5.4 5.68	<5 <5	<5 <5	<5 <5
108	9	8.86	8.74	8.19	7.5	7.67 7.45	<5 <5	7.68 7.59	<5 <5	6.15 5.98	<5 <5	5.12 <5	<5 <5
384						7.21	<5	7.51	<5	5.51	<5	<5	<5
385						5.49	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6.56	<5	6.8	<5	5.23	<5	<5	<5
40						6.25	<5	6.47	<5	5.19	<5	<5	<5
133	8.52	8.28	8.73	7.94	7.08	6.82 6.74	<5 <5	7.06 7.12	<5 <5	5.62 5.64	<5 <5	<5 <5	<5 <5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

386					~5.56	<5	5.79	~5.11	<5	5.05	<5	<5	
387					5.25	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5	
389					6.67	<5	6.98	<5	5.23	<5	<5	<5	
390					7.17	<5	7.25	<5	5.62	<5	<5	<5	
391					5.8	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5	
392	7.91	7.77	8.19	7.14	5.95	<5	6.05	<5	5.34	<5	5.37	<5	
395	9.35	8.81	8.87	8.72	7.78	<5	7.88	<5	6.75	<5	<5	<5	
94	8.76	8.29	9.05	8.2	6.41	<5	6.74	<5	5.31	<5	<5	<5	
	8.47	8.47	8.85	8.19	6.9	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5	
396	8.66	8.45	8.23	8.05	7.78	<5	8.02	~5.16	6.62	<5	5.08	<5	
397	8.43	8.36	8.96	7.98	6.75	<5	~7.07	<5	5.26	<5	<5	<5	
398	8.85	8.59	8.67	8	6.44	<5	6.54	~5.25	5.95	<5	~5.16	<5	
399	8.58	8.37	9.05	8.24	6.59	<5.52	6.87	<5	5.65	<5	5.1	<5	
400	8.55	8.46	9.01	8.15	6.55	<5	6.5	<5	5.67	<5	5.1	<5	
401	7.75	7.78	8.31	7.14	5.75	<5	5.93	<5	5.33	<5	<5	<5	
405	7.2	6.89	7.08	6.59	5.62	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5	
407	7.21	6.84	7.25	6.35	<5	<5	~5.08	<5	<5	<5	<5	<5	
408	6.41	6.74	6.49	<6	<6	<5	6.38	<5	<5	<5	<5	<5	
409	8.84	8.55	8.58	8.11	6.82	<5	6.78	<5	5.47	<5	<5	<5	
411	6.62	6.75	6.75	6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	
412	8.14	8.36	8.1	7.42	6.35	<5	6.03	<5	5.31	<5	<5	<5	

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

413	8.74	8.5	8.37	8.17	7.76	7.79	<5	7.94	5.09	6.4	<5	5.11	<5
414	8.54	8.43	8.27	7.64	7.17	6.65	<5	6.57	~5.15	5.89	<5	~5.98	<5
422	8.72	8.42	8.74	8.12	7.49	6.67	<5	7.29	<5	5.84	<5	<5	<5
423	8.73	8.46	8.81	8.18	7.42	7.4	<5	7.65	<5	6.07	<5	~5.07	<5
426	6.94	6.8	6.69	<6	<6	5.43	<5	5.59	<5	<5	<5	~5.05	<5
428	8.52	8.46	8.38	7.17	7.73	5.99	<5	5.8	<5	5.25	<5	<5	<5
34	8.7	8.4	8.54	7.93	7.04	5.88	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8.15	8	8.32	7.7	7.26	6.13	<5	6.26	<5	5.25	<5	<5	<5
125	8.49	8.31	8.5	7.84	6.87	6.38	<5	6.38	<5	5.49	<5	<5	<5
431	7.9	7.83	8.01	7.49	6.78	5.8	<5	6.17	<5	~5.13	<5	<5	<5
432	8.91	8.55	8.52	8.22	7.26	7.04	<5	7.32	<5	5.81	<5	<5	<5
433	7.94	7.78	7.99	7.51	7.18	5.67	<5	5.63	<5	5.24	<5	5.1	<5
434	8.66	8.4	8.94	8.33	7.07	6.49	<5	7.03	<5	5.49	<5	5.09	<5
435	8.9	8.73	8.71	8.15	6.9	6.66	<5	6.63	~5.19	5.51	<5	5.28	<5
5	8.14	7.89	8.12	7.6	6.87	~6.13	<5	5.49	<5	<5	<5	<5	<5
	8.12	7.96	8.2	7.82	7.01	6.32	<5	~6.61	<5	5.06	<5	<5	<5
	8.14	7.89	8.31	7.74	7.1	6.33	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
	8.04	8.3	8.54	7.81	6.92	6.45	<5	6.58	<5	5.43	<5	<5	<5
	8.02	8.2	8.66	7.67	6.96	6.08	<5	6.4	<5	5.32	<5	<5	<5
	8.1	8.26	8.59	7.6	7	6.22	<5	6.45	<5	5.37	<5	<5	<5
	7.91	7.94	8.08	7.58	6.66	5.87	<5	6.62	<5	5.23	<5	<5	<5
	8.22	8.26	8.45	7.81	6.86	6.24	<5	6.62	<5	5.29	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

436	8.93	8.68	8.88	8.19	7.56	6.7	<5	6.72	<5	5.9	<5	<5	<5
95/95 a	8.77	8.55	8.77	8.52	7.68	6.83	<5	6.75	<5	5.97	<5	<5	<5
437	6.81	6.87	6.8	<6	<6	5.31	<5	5.35	<5	<5	~5.66	<5	<5
438	6.91	6.71	6.4	<6	<6	5.26	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
440	8.56	8.32	8.07	7.36	7.09	6.62	<5	6.57	~5.02	5.67	<5	5.93	<5
441	8.65	8.46	8.31	8.27	7.75	8.19	<5	8.39	~5.11	6.96	<5	5.1	<5
442	8.79	8.52	8.41	7.98	7.06	7.37	<5	7.37	<5	5.76	~5.61	<5	<5
443	9.06	8.64	8.54	8.32	7.33	7.53	<5	7.86	~5.13	5.89	<5	<5	<5
444	9.04	8.5	8.56	8.36	7.33	7.62	<5	7.85	~5.1	5.96	<5	<5	<5
445	8.58	8.32	8.8	8.22	6.76	6.53	<5	6.85	<5	5.46	<5	<5	<5
447	8.74	8.33	8.92	8.49	6.88	7.08	<5	7.57	<5	5.65	<5	<5	<5
448	8.8	8.41	8.64	7.96	7.31	6.38	<5	6.37	<5	5.57	<5	~5.11	<5
449	8.61	8.45	8.37	7.84	7.2	6.77	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
450	8.69	8.54	8.53	7.97	7.26	7.07	<5	7.21	<5	5.6	<5	<5	<5
452	8.54	8.19	7.9	7.81	7.44	7.81	<5	7.94	~5.16	6.4	<5	5.06	<5
453	7.98	7.74	8	6.88	6.64	5.68	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
134	8.72 8.63	8.47 8.55	8.31 8.45	8.08 8.21	6.98 6.98	7.66 7.79	<5 <5	7.69 7.95	<5 <5	5.39 5.76	<5 <5	<5 <5	<5 <5
454	8.77	8.43	8.67	8.17	7.35	6.74	<5	7.19	<5	5.83	<5	<5	<5
455	8.54	8.34	8.28	8.1	7.21	7.1	<5	7.22	<5	5.74	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - GPL090

456	8.74	8.47	8.5	8.05	7.13	6.44	<5	6.6	~5.22	5.69	<5	<5	<5
96	7.6	7.7	7.51	6.74	6.32	5.77	<5	5.9	~5.21	~5.06	<5	~5	<5
457	9.08	8.58	8.85	8.07	7.3	6.19	<5	6.31	~5.25	5.46	<5	~5.11	~5.05
458	8.44	8.31	8.55	7.89	6.97	6.79	<5	6.81	<5	5.28	<5	<5	<5
44/44a	8.1	7.98	7.84	7.51	6.51	6.06	<5	6.09	<5	5.04	<5	<5	<5
459	8.24	8.06	8.18	7.54	6.76	6.27	<5	6.84	<5	5.15	<5	<5	<5
460	7.76	8.04	8.17	6.94	7.05	6.7	<5	~6.69	<5	5.53	<5	<5	<5
463			8.54	7.65		7.42	<5			6.04	<5	<5	<5
464	8.58	8.65	8.57	8.4	7.88	6.86	<5	7.34	<5	5.71	<5	<5	<5
465	8.31	8.36	8.38	7.4	7.06	6.34	<5	6.73	~5.15	5.35	<5	<5	<5
467	9.05	8.69	8.77	8.33	7.43	7.76	<5	7.95	<5	5.77	<5	<5	<5
468	8.02	7.71	7.72	7.16	6.61	5.52	<5	5.61	<5	~5.04	<5	<5	<5
469	9.23	8.76	8.77	8.52	7.4	8.12	<5	8.08	<5	5.8	<5	<5	<5
470	8.75	8.56	8.55	7.83	7.1	6.6	<5	7.03	<5	5.38	<5	<5	<5
472	8.69	8.61	8.63	8.08	7.58	7.32	<5	7.62	<5	5.57	<5	<5	<5
474	8.39	8.48	8.37	7.75	7.9	5.8	~5.56	6.04	~5.5	~5.62	~5.29	~5.37	~5.38
135	9.11	8.75	8.86	8.47	7.74	7.79	<5	7.83	~5.11	5.82	<5	<5	<5
475	~7.88	7.83	8.35	7.24	6.85	6.08	<5	6.06	<5	5.09	<5	<5	<5
476	8.32	8.6	9.15	8.37	7.57	6.85	<5	7.02	<5	5.46	<5	5.53	<5
477	8.06	7.96	8.39	7.46	6.74	5.92	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

478	7.91	7.97	8.06	7.01	7.02	5.44	<5	5.7	<5	5.04	<5	<5	<5
136	8.82	8.66	8.64	8.36	7.63	8.02	<5	8.06	~5.11	5.88	<5	~5.06	<5
480	8.9	8.64	8.68	8	7.57	6.7	~5.24	6.78	~5.36	5.89	~5.1	~5.3	~5.25
97	8.38	8.51	8.94	7.86	6.95	6.96	<5	7	<5	5.62	<5	5.06	<5
	8.13	8.19	8.75	7.9	6.94	6.38	<5	6.8	<5	5.12	<5	<5	<5
98	8.88	8.56	9.03	8.32	7.21	7.01	<5	7.25	<5	5.28	<5	<5	<5
	8.64	8.62	8.96	8.24	6.79	7.13	<5	7.59	<5	5.82	<5	<5	<5
481	8.64	8.49	9.07	8.42	6.92	6.89	<5	7.3	<5	5.27	<5	<5	<5
482	8.95	8.6	8.79	8	7.59	6.49	<5	6.45	<5	5.59	<5	<5	<5
483	8.82	8.74	8.88	8.32	7.69	6.41	<5	6.82	<5	5.68	<5	<5	<5
485	8.25	8.16	7.97	7.3	7.75	7.33	<5	7.39	<5	5.91	<5	5.13	<5
486	8.57	8.45	8.38	7.7	7.01	6.34	<5	6.71	<5	5.17	<5	<5	<5
487	8.35	8.36	8.29	7.62	7.48	6.35	<5	6.4	~5.25	~5.56	<5	~5.14	~5
488	7.99	8.12	8.02	7.26	6.73	6.11	<5	6.5	<5	5.32	<5	<5	<5
	7.92	7.88	8.01	7.41	6.65	5.7	<5	6.58	<5	5.13	<5	<5	<5
489	8.9	8.55	8.79	8.11	7.54	7.42	<5	7.9	<5	6.34	<5	~5.1	<5
490	8.62	8.65	8.5	7.88	6.9	7.02	<5	7.26	<5	5.78	<5	<5	<5
493	8.67	8.53	8.57	7.95	6.99	7.27	<5	7.35	<5	5.79	<5	5.25	<5
494	9.21	8.64	8.99	8.26	7.69	7.11	<5	7.22	<5	6	<5	~5.11	<5
495	8.17	8.35	8.24	7.58	6.93	6.7	<5	6.9	<5	5.47	<5	<5	<5
137	8.79	8.47	8.37	8.12	6.98	7.57	<5	7.74	<5	5.88	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI 090

119	7.8	7.89	7.64	6.92	6.13	5.71	<5	5.94	<5	<5	<5	<5
498	8.33	8.3	8.42	6.85	7.05	6.73	<5	7.06	<5	5.65	<5	5.01	<5
99	9.07	8.72	9.09	8.95	7.02	7.54	<5	8.12	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.99	8.79	9.19	8.79	7.29	7.73	<5	8.11	<5	5.59	<5	<5	<5
138	8.5	8.32	8.56	7.06	7.34	6.92	<5	6.98	<5	6.16	<5	5.39	<5
	8.34	8.3	8.52	7.07	7.16	6.64	<5	7.11	<5	5.81	<5	5.11	<5
	8.53	8.5	8.6	7.13	7.49	6.95	~5.18	6.83	5.25	6.21	5.29	5.61	5.17
499	8.74	8.4	8.56	8.13	7.5	7.39	<5	7.7	<5	6.09	<5	~5.16	<5
500	8.73	8.55	8.58	7.36	7.66	7.06	<5	7.24	<5	6.29	<5	<5	<5
	8.71	8.15	8.62	7.53	7.71								
501	8.7	8.75	8.56	7.95	7.12	7.19	<5	7.08	<5	5.88	<5	<5	<5
502	8.76	8.75	8.62	8.06	7.2	7.44	<5	7.49	<5	5.96	<5	<5	<5
503	8.91	8.74	8.96	8.65	7.83	7.83	<5	7.9	<5	6.32	<5	<5	<5
139	8.18	8.28	8.39	7.87	6.86	7.02	<5	6.97	<5	5.29	<5	<5	<5
504	9.06	8.9	8.93	8.27	7.39	7.01	<5	6.62	<5	5.15	<5	<5	<5
	8.99	8.82	8.83	8.1	7.39	6.95	<5	6.71	<5	5.16	<5	<5	<5
140	8.22	8.33	8.5	8.07	7.12	6.42	<5	7.04	<5	5.5	<5	<5	<5
	8.59	8.68	8.71	8.16	7.48	6.82	<5	7.16	<5	5.53	<5	<5	<5
506	7.55	7.91	7.87	6.92	6.7	6.13	<5	6.27	<5	5.37	<5	<5	<5
507	8.1	8.22	8.22	7.32	6.66	6.51	<5	6.41	<5	5.22	<5	<5	<5
508	7.56	7.89	7.96	6.97	7.07	6.44	<5	6.19	<5	5.31	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - SPI-090

509			8.57	8.43		>8	<5			7.05	<5	5.31	<5
510	8.25	8.34	8.1	7.34	6.89	6.95	<5	6.76	<5	5.53	<5	<5	<5
141	9.01	8.82	9.22	8.42	7.63	7.49	<5	7.58	<5	6.16	<5	<5	<5
	8.9	8.45	8.92	8.37	7.49	6.86	<5	6.99	<5	5.68	<5	<5	<5
511	8.08	8.13	8	7.55	7.46	7.71	<5	8.1	<5	6.94	<5	5.68	<5
512	8.6	8.62	8.52	7.88	7.13	7.72	<5	7.75	<5	5.73	<5	<5	<5
513	8.86	8.7	9.08	8.17	7.27	7.12	<5	7.15	<5	5.68	<5	<5	<5
514	8.31	8.56	8.45	7.81	7.51	6.91	<5	7	<5	5.94	<5	<5	<5
515	7.77	7.94	7.47	6.73	6.63	6.13	~5.24	6.34	5.29	~5.45	5.19	~5.33	~5.09
35	7.3	7.45	7.32	6.39	6.21	5.72	<5	5.64	<5	5.08	<5	5.41	<5
517	7.95	8.22	8.32	7.54	7.34	6.77	<5	7.01	<5	5.89	<5	<5	<5
518	8.37	8.55	8.2	7.43	7.2	7.02	<5	7.58	5.2	6.08	<5	5.25	<5
519	8.74	8.62	8.62	8.1	7.07	7.5	<5	7.3	<5	5.74	<5	<5	<5
102	8.53	8.47	8.52	7.78	7.24	7.07	<5	7.37	<5	5.93	<5	<5	<5
521	8.76	8.77	8.56	8.42	7.74	8.17	<5	8.19	<5	6.3	<5	5.01	<5
522	8.71	8.51	8.51	7.93	6.98	7.52	<5	7.58	<5	~6.02	<5	<5	<5
523	8.14	8.42	8.44	8.08	6.68	6.6	<5	6.84	<5	5.22	<5	<5	<5
142	8.36	8.39	8.53	7.97	6.75	6.7	<5	6.94	<5	5.48	<5	<5	<5
524	8.75	8.55	8.71	8.11	7.61	6.85	<5	7.2	<5	5.75	<5	<5	<5
525	8.03	8.43	8.49	7.72	6.64	6.73	<5	7.05	<5	5.54	<5	<5	<5
526	8.29	8.47	8.32	7.76	7.07	7.42	<5	7.48	<5	5.86	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

527	8.18	8.26	8.42	7.77	7.69	6.32	<5	6.67	~5.01	5.94	~5.02	5.11	<5
143	8.01	8.21	7.95	7.3	7.03	6.66	<5	7.02	<5	5.75	<5	<5	<5
528	8.44	8.58	8.24	7.54	7.44	6.89	<5	7.18	<5	6.19	<5	<5	<5
529	8.64	8.52	8.47	8.06	7.35	7.27	<5	7.51	5.13	6.07	~5	5.12	<5
530	8.44	8.59	8.43	7.62	7.46	6.92	<5	7.34	5.21	6.34	<5	5.1	<5
10	8.21	8.12	8.21	7.96	6.43	6.97	<5	7.13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8.57	8.67	8.65	7.97	7.34	7.36	<5	7.68	<5	6.24	<5	<5	<5
36	7.97	8.29	8.66	7.6	6.84	6.35	<5	6.59	<5	5.52	<5	5.13	<5
532	7.28	7.36	7.22	6.47	6.24	5.82	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8.76	8.65	8.49	8.01	7.34	7.37	<5	7.63	<5	6.31	<5	<5	<5
534	8.63	8.66	8.46	7.92	7.1	7.41	<5	7.74	<5	6.16	<5	<5	<5
535	8.81	8.7	8.4	8.18	7.43	7.48	<5	7.99	5.15	6.35	<5	<5	<5
536	7.03	7.33	7.7	6.76	<6	5.66	<5	5.85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8.16	8.14	7.93	7.23	6.95	6.2	<5	6.18	<5	5.33	<5	5.12	<5
538	7.25 7.25	7.52 7.52	7.8 7.8	6.99 6.99	6.38 6.38	5.39 5.39	<5 <5	5.44 5.44	<5 <5	5.18 5.18	<5 <5	<5 <5	<5 <5
144	7.92	8.31	8.41	7.52	7	6.45	<5	6.58	<5	5.34	<5	<5	<5
539	7.76	8.1	7.79	7.15	6.35	6.5	<5	6.65	<5	5.35	<5	<5	<5
603	8.53	8.56	8.22	7.6	7.14	7.52	<5	7.51	<5	5.74	<5	<5	<5
540	8.32	8.28	8.35	7.57	6.68	7.24	<5	7.37	<5	5.5	<5	<5	<5
541	8.62	8.81	8.66	8.13	7.56	7.67	<5	7.83	<5	6.38	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

542	8.52	8.5	8.59	8.24	7.14	6.67	<5	6.77	<5	5.11	<5	<5	<5
543	8.7	8.54	8.39	7.73	7.18	7.52	<5	7.62	<5	5.68	<5	<5	<5
544	8.14	8.11	7.71	7.08	6.71	6.66	<5	6.79	<5	5.37	<5	<5	<5
41	8.73	8.78	8.83	8.3	7.57	7.35	<5	7.36	<5	5.93	<5	<5	<5
33	8.73	8.75	8.51	8.17	7.47	7.88	<5	7.87	<5	6.02	<5	5.07	<5
43	8.55	8.62	8.24	7.6	7.16	6.94	~5.26	7.04	~5.34	5.65	~5.3	~5.42	~5.27
546	8.69	8.6	8.45	8.15	6.9	8.31	<5	8.09	<5	5.56	<5	<5	<5
547	7.48	7.62	7.86	6.89	6.58	6.13	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8.53	8.71	8.39	8.13	7.18	7.86	<5	7.96	~5.14	5.89	~5.02	5.14	<5
551	8.33	8.51	8.6	7.72	7.63	6.88	<5	7.1	<5	5.95	<5	<5	<5
552	8.14	8.4	8.01	7.11	7.43	7.35	<5	7.07	<5	6.08	<5	5.09	<5
553	8.31	8.36	8.27	7.85	7.17	7.26	<5	7.2	<5	5.88	<5	<5	<5
554	8.14	8.32	8.22	7.89	7.2	7.14	<5	7.07	<5	6	~5.04	5.15	<5
556	7.88	8.15	8.01	7.38	6.93	6.23	<5	6.21	<5	5.16	<5	<5	<5
557	7.82	8.12	8.01	6.97	6.61	6.09	<5	6.22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8.39	8.56	8.32	7.66	6.78	7.01	<5	6.99	~5.17	5.55	5.09	5.44	<5
103	8.7	8.73	8.75	8.06	7.47	7.37	<5	7.3	<5	5.95	<5	5.07	<5
559	8.6	8.61	8.39	7.71	6.44	7.3	<5	7.19	<5	5.58	<5	<5	<5
145	8.72	8.72	8.48	7.92	6.7	7.68	<5	7.67	<5	5.52	<5	<5	<5
561	7.5	7.9	8.05	7.03	6.52	6.2	<5	6.31	<5	5.18	<5	<5	<5
562	8.57	8.49	8.3	7.86	7.39	7.49	<5	~7.7	<5	5.9	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

563	8	8.35	8.11	7.32	7.97	6.23	<5	6.28	<5	5.72	<5	5.09	<5
564	8.37	8.51	8.26	7.71	7.23	7.11	<5	6.91	<5	5.77	<5	<5	<5
565	8.1	8.28	8.47	7.58	6.95	6.44	<5	6.64	<5	5.24	<5	<5	<5
566	7	7.22	7.27	6.51	<6	5.83	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7.18	7.23	7.32	6.82	6.17	6.1	<5	6.24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8.57	8.65	8.9	7.91	7.11	6.85	<5	7.06	<5	5.52	<5	<5	<5
569	7.77	7.81	7.78	6.93	6.7	5.85	<5	6.05	<5	~5.09	<5	<5	<5
146	8.62	8.67	8.78	7.79	6.96	6.98	<5	7.01	<5	5.23	<5	<5	<5
110	8.25	8.19	8.2	7.66	7.39	7.46	<5	7.81	<5	6.09	<5	<5	<5
570	8.88	8.95	8.71	8.26	7.47	7.46	<5	7.81	~5.03	5.89	<5	5.18	<5
577	8.43	8.42	8.18	7.75	7.28	7.74	<5	7.74	<5	6.26	<5	<5	<5
578	8.76	8.9	8.6	8.22	7.53	8.03	<5	8.11	~5.04	6.51	<5	5.2	<5
581	~8.76	8.72	8.28	7.94	6.95	7.82	<5	7.94	<5	5.82	<5	~5.04	<5
582	7.49	7.68	7.72	7.08	6.57	5.5	<5	5.97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7.97	7.22		7.2	<5			5.82	<5	<5	<5
584	7.85	8.08	8.05	7.4	6.57	6.68	<5	6.72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8.32	8.36	8.15	7.21	7.4	6.74	<5	6.6	~5.1	6.05	<5	5.25	<5
586	8.54	8.67	8.65	7.94	7.2	7.75	<5	7.62	<5	5.69	<5	<5	<5
105	8.69	8.51	8.74	8.03	7.52	7.99	<5	7.78	<5	5.97	<5	<5	<5
147	7.99	8.2	8.28	7.45	6.9	6.68	<5	6.78	<5	~5.07	<5	<5	<5
588	8.01	7.95	8.04	6.63	7.02								

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

120	8.71	8.34	8.42	8.13	7.37	6.77	<5	6.93	<5	5.6	<5	<5	<5
589	7.76	7.91	7.99	6.61	6.72								
590	8.64	8.5	8.4	7.95	7.96								
592	8.78	8.68	8.49	8.01	6.87	7.1	<5	7.17	<5	5.71	<5	5.21	<5
593	8.56	8.55	9	8.49	6.87	6.99	<5	7.35	<5	5.49	<5	<5	<5
148	8.93	8.74	9.21	8.6	6.86	7.3	<5	>8	<5	5.49	<5	<5	<5
149	8.36	8.4	8.63	7.93	6.56	6.88	<5	7.26	<5	5.12	<5	<5	<5
100	8.74	8.21	8.43	7.67	6.6	6.28	<5	6.43	<5	<5	<5	<5	<5
101	8.12	7.69	8.05	7.34	6.44	6.59	<5	6.44	<5	~5.01	<5	<5	<5
14/14 a	8.76	8.3	8.75	8.25	7.16	6.93	<5	7.28	<5	5.37	<5	<5	<5
594	8.71	8.29	8.8	7.23	7.48	6.75	<5	~7.11	<5	5.53	<5	5.15	<5
595	8.15	7.55	7.66	7.03	6.52	5.28	<5	5.27	<5	<5	<5	<5	<5
604	9.12	8.47	8.51	8.34	7.65	~7.59	<5	~7.54	<5	6.06	<5	5.07	<5
608	8.33	8.12	8	7.35	6.99	6.7	<5	6.88	<5	5.07	<5	<5	<5
609	8.42	8.13	8.09	7.42	6.91	6.63	<5	6.6	<5	5.22	<5	5.06	5
610	8.68	8.21	8.29	7.68	7.25	6.92	<5	~7.13	<5	5.14	<5	<5	<5
611	8.47	8.12	8.29	7.83	6.57	6.63	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
697	8.66	8.37	8.4	7.89	7.26	7.26	<5	6.7	<5	5.82	<5	<5	<5
698	8.85	8.31	8.28	7.94	7.1	7.3	<5	~8.18	<5	5.95	<5	<5	<5
699	8.82	8.36	8.42	7.78	7.19	~7.43	<5	~7.54	<5	5.57	<5	~5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

700	9.01	8.47	8.52	8.15	~6	7.98	5.26	8.27	<5	<5	<5	5.25	<5
	8.57	8.09	8.32	7.99	6.5	7.79	5.25	~8.49	<5	<5	<5	5.4	<5
613	8.39	7.91	8.42	7.5	7.08	6.35	<5	~6.61	<5	5.13	<5	<5	<5
701	8.26	8	7.84	6.94	~6.23	6.81	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
702	8.1	7.94	8.28	7.49	6.96	6.01	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
703	8.32	8.03	8.61	8.25	7.07	6.98	<5	7.22	<5	5.12	<5	<5	<5
645	8.6	8.28	8.66	7.66	7.41	7.27	<5	~6.95	<5	5.83	<5	5.85	<5
704	8.38	8.07	8.59	7.88	7.24	6.26	<5	6.94	<5	5.28	<5	5.07	<5
15	8.15	7.92	8.28	7.41	6.87	6.36	<5	6.53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8.83	8.56	8.66	7.98	7	7.56	<5	6.89	<5	5.25	<5	<5	<5
646	8.53	8.37	8.91	7.86	7.31	6.07	<5	~6.18	<5	5.18	<5	4.99	<5
648	9.01	8.69	9.31	8.43	7.27	7.34	<5	7.52	<5	5.64	<5	<5	<5
	8.1	7.99	8.34	7.42	7.21	6	<5	6.58	<5	5.42	<5	5.24	<5
705	8.24	7.92	8.05	7.71	6.86	6.4	<5	6.81	<5	5.27	<5	5.17	<5
	8.28	8.06	8.19	7.6	7.15	6.24	<5	6.76	<5	5.35	<5	5.25	<5
706	8.6	8.41	9.08	7.77	7.32	6.49	<5	6.79	<5	5.59	<5	5.11	<5
707	8.17	7.63	8.23	6.8	7.11	6.09	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9.04	8.61	8.92	7.74	7.34	6.88	<5	7.04	<5	<5	<5	5.19	<5
708	8.11	7.85	7.94	7.47	6.65	5.92	<5	6.2	<5	4.99	<5	~5	<5
709	8.45	8.24	8.42	7.7	7.42	6.22	5.04	6.31	~5.02	5.28	<5	5.32	5.14
710	7.55	7.48	7.65	6.81	6.39	5.75	<5	6.08	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

7011	8.79	8.43	9.02	8.27	7.41	7.24	<5	~7.38	<5	5.79	<5	5.13	<5
712	7.42	7.41	7.69	6.82	6.96	5.65	<5	5.95	<5	5.24	<5	<5	<5
616	9.11	8.24	8.14	7.68	7.39	7.22	<5	~6.99	<5	5.59	<5	5.04	<5
713	7.88	8.01	8.12	7.59	7.01	7.07	<5	6.69	<5	5.33	<5	<5	<5
619	8.49	8.3	7.91	7.5	7.03	7.23	~5.18	6.81	~5.28	5.41	~5.2	~5.35	~5.33
714	7.24	7.38	7.18	7.04	6.06	5.58	<5	~5.6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7.98 8.37	8.01 7.89	7.97 8.24	7.53 7.73	6.34 6.2	7.9 7.49	5.02 5.26	~7.97 ~7.62	~5.02 <5	<5 5.13	<5 5	5.15 5.24	<5 5.01
716	8.22	8.14	7.82	7.27	7.01	6.97	<5	~6.57	<5	5.59	<5	5.36	<5
717	8.8	8.36	8.76	8.06	7.32	7.19	<5	~6.69	<5	5.56	<5	<5	<5
718	8.38	8.09	8.19	7.9	6.98	5.61	<5	5.46	<5	<5	<5	5.04	<5
719	6.36	6.36	6.6	6.27	6.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6.88	6.99	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7.96	7.92	7.54	7.35	6.72	5.62	~5.24	5.53	~5.24	5.19	5.21	5.31	~5.23
724	8.81	8.2	8.49	7.77	7.05	7.3	<5	~6.99	<5	5.92	<5	<5	<5
620	7.73	7.5	7.7	6.91	7.02	6.17	<5	6.46	<5	5.11	<5	<5	<5
725	8.72	8.18	8.73	7.75	7.13	7.29	<5	6.96	<5	5.73	<5	5.07	<5
727	8.8	8.33	8.29	8.12	7.04	7.44	5.21	6.91	~5.14	5.8	<5	~5.16	<5
728	8.58	8.42	8.49	7.81	7.22	6.87	<5	6.81	<5	5.53	<5	<5	<5
621	8.57	8.22	8.25	7.66	7.49	6.87	<5	7.02	<5	5.64	<5	<5	<5
729	8.8	8.04	8.01	7.8	7.5	7.68	5.17	7.13	~5.21	6.33	<5	5.33	5.14

Marco Giovanni Mari
USBM SPL 090

730	9.12	8.53	9.11	8.79	7.47	7.52	5.03	6.99	<5	6.13	<5	<5	<5
731	8.08	7.8	8.03	7.64	6.85	7.28	5.15	7.26	5.14	5.21	5.04	5.24	5.12
732	8.84	8.38	8.92	8.16	6.77	6.9	<5	7.09	<5	5.14	<5	<5	<5
733	8.93	8.47	8.7	8.25	7.18	7.8	5.12	6.98	~5.15	5.92	<5	~5.11	<5
734	6.59	6.36	6.46	6.15	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8.73	8.2	8.78	7.64	7.4								
735	8.56	8.18	8.92	7.77	7.23	6.6	5.52	6.59	<5	<5	<5	5.81	5.2
736	8.19	7.75	8.48	7.72	6.78	6.65	<5	6.4	<5	5.4	<5	5.31	<5
625	8.51	8.12	8.85	8.11	7.33	6.54	<5	6.45	<5	<5	<5	5.22	<5
737	8.7	~8.19	8.85	7.89	7.42	7.21	~5.01	6.72	~5.05	5.71	~5.02	5.45	<5
652	7.31	7.31	7.65	6.96	<6	7.1	<5	7.37	<5	<5	<5	<5	<5
	7.65	7.44	7.46	7.23	6.43	7	<5	~7.4	<5	<5	<5	<5	<5
	7.71	7.41	7.62	7.18	6.45	7.05	<5	7.39	<5	<5	<5	5.15	<5
650	9.17	8.43	8.5	8.19	7.95	7.05	5.35	7	~5.23	6.01	5.42	5.37	5.32
738	8.19	7.91	7.96	7.94	5.78	8.17	5.11	8.59	<5	<5	<5	5.08	<5
	8.67	8.1	8.38	8.29	6.31	8.59	5.53	8.04	<5	5.06	5.03	5.16	<5
739	7.77	7.47	7.6	7.36	6.52	6.51	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8.18	8.19	8.1	7.54	6.43	7.68	5.47	7.71	<5	5.46	5.13	5.32	<5
	8.38	7.99	8.21	7.84	6.63	7.77	5.25	7.67	<5	5.34	5.23	5.35	<5
651	9.44	8.54	8.47	8.07	7.7	8.15	<5	7.65	~5.12	5.61	5.75	5.24	<5
617	8.62	8.25	8.82	7.91	7.11	7.21	5.21	7.06	<5	5.86	<5	5.47	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

741	6.87	6.39	6.77	6.23	<6	5.55	5.08	5.35	<5	5.04	<5	5.08	<5
742	6.92	6.51	6.7	<6	<6	5.98	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9.34	8.76	8.55	8.21	7.63	7.81	<5	~7.19	<5	6.04	<5	5.1	<5
743	8.57	8.28	8.64	7.85	7.58	6.58	<5	5.88	<5	5.51	<5	5.01	<5
	8.42	8.14	8.56	7.71	7.57	6.41	~5.02	6.41	<5	5.55	~5	5.11	<5
744	8.85	8.53	8.34	7.71	7.19	7.28	5.37	7.32	~5.25	6.1	5.4	5.41	5.21
745	6.58	6.4	6.54	6.42	<6	5.23	<5	5.15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8.26	7.98	8.35	7.84	6.74	6.72	<5	6.95	<5	5.22	<5	5.65	<5
747	7.55	7.33	7.32	7.16	6.4	6.56	~5.06	6.28	<5	5.04	<5	5.06	<5
689	7.48	7.37	7.24	7.04	6.22	6.62	5.12	6.34	<5	5.01	<5	5.21	<5
749	7.31	7.35	7.46	7.11	6.17	5.57	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7.26	7.11	7.42	6.92	6.2	5.64	<5	5.91	<5	5.1	<5	<5	<5
688	8.58	8.13	7.9	7.98	6.33	8.7	5.27	8.69	<5	5.1	5.06	5.13	5.04
	8.77	8.37	8.64	8.13	~6.33	8.56	5.32	8.5	~5.03	5.11	5.09	5.2	5.08
	8.96	8.28	8.46	8.18	6.22	8.54	5.2	~7.02	<5	<5	5.04	5.27	5.05
750	8.72	8.26	8.3	7.95	6.51	7.72	5.87	7.51	~5.59	5.65	5.61	5.66	~5.53
752	7.12	6.64	6.79	6.43	6.08	5.85	5.17	5.99	~5.14	5.29	5.21	5.33	5.17
753	6.65	6.49	6.6	6.16	<6	5.38	<5	5.59	<5	<5	<5	5.09	<5
754	8.23	8.15	7.99	6.68	7.01	5.73	<5	5.58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8.04	7.77	8.07	7.49	6.75	6.2	5.01	6.29	<5	5.37	<5	5.6	5.02
756	8.87	8.54	8.37	7.89	7.47	7.67	<5	~7.75	<5	6.08	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM CPI-090

757	8.85	8.41	8.3	7.71	7.37	7.5	<5	~7.44	<5	6.04	<5	<5	<5
758	8.06	8.14	7.75	6.83	6.68	6.11	<5	6.05	<5	5.13	<5	<5	<5
653	8.21	8.02	7.96	7.55	6.46	7.8	5.22	~8.21	~5.08	5.23	5.14	5.31	~5.09
759	8.11	8.07	7.86	7.2	7.52	6.32	5.96	6.45	5.69	5.84	5.81	6.12	5.91
760	8.22	8.35	8.25	7.75	~6.55	7.61	5.85	7.94	5.61	5.76	5.69	5.98	5.74
623	8.09	7.97	7.5	7.42	6.61	6.76	<5	7.03	<5	5.54	<5	<5	<5
761	8	7.75	7.9	7.19	6.99	5.72	<5	5.75	<5	5.09	<5	<5	<5
762	7.04	6.54	6.66	6.18	<6	5.15	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7.39	7.14	7.62	6.41	<6	5.75	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8.75	8.47	8.15	7.69	<6	7.16	5.17	6.99	~5.08	5.75	~5	5.19	5.02
765	7.98	8.01	8.19	7.54	7.41	7.18	<5	7.63	<5	5.08	<5	5.12	<5
766	6.87	6.64	6.71	6.27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8.19	7.79	7.89	7.45	6.7	7.07	5.69	7.28	~5.56	<5	5.6	5.67	5.53
768	8.6	8.16	8	7.16	<6	6.46	<5	6.38	<5	5.31	<5	<5	<5
770	8.74	8.48	7.98	7.69	7.78	7.5	<5	~7.62	<5	5.65	~5	<5	<5
644	8.81	8.29	8.62	7.69	<6	7.22	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
656	8.59	8.46	8.96	8.14	6.81	7.16	<5	~7.63	<5	5.49	<5	5.11	<5
	8.73	8.5	9.29	8.38	7.28	7.21	<5	7.46	<5	5.64	<5	5.21	<5
657	8.32	8.27	8.6	7.61	<6	7	<5	7.14	<5	5.56	<5	<5	<5
	8.58	8.38	8.87	7.87	7.32	7.15	<5	7.28	<5	5.49	<5	<5	<5
658	8.41	8.23	7.95	7.48	6.85	7.33	<5	7.31	<5	5.56	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

771	8.78	8.53	8.48	8.33	6.63	7.98	6.06	8.23	5.63	5.68	5.64	5.77	5.6
772	7.84 7.91	7.89 7.99	8.11 8.33	7.76 7.58	<6 6.99	6.34 6.32	5.73 6.09	6.41 6.36	<5 <5	5.88 5.91	5.36 5.66	6.07 6.16	5.74 5.71
773	7.9	7.82	7.18	7.02	6.9	6.41	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
774	8	8.12	8.04	7.65	7.08	6.71	<5	6.75	<5	5.37	<5	5.02	<5
627	8.4	8.43	8.21	7.65	6.86	6.75	<5	6.53	<5	5.17	<5	<5	<5
775	8.4	8.47	8.69	7.9	7.44	7.17	<5	7.21	<5	5.74	<5	5.16	<5
777	7.28	7.36	7.55	6.85	~6.54	6.98	<5	7.51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7.52	7.44	7.26	6.5	6.17	7.58	<5	7.73	<5	5.25	<5	<5	<5
779	7.41	7.23	7.02	6.32	~6	6.6	<5	6.74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7.43	7.32	7.46	6.75	6.69	6.57	<5	6.69	<5	5.16	<5	<5	<5
629	7.59	7.59	7.66	6.7	6.64	6.83	<5	7.04	<5	5.08	<5	<5	<5
780	8.66	8.23	8.46	8.32	7.05	7.7	<5	~7.96	<5	5.37	<5	<5	<5
781	8.23	8.11	8.34	7.78	6.86	7.08	<5	7.15	<5	5.14	<5	<5	<5
782	8.66	8.38	8.13	7.78	7.74	7.59	<5	7.44	<5	5.86	<5	<5	<5
634	8.05	7.82	7.75	7.56	<6	7.96	5.23	8.03	<5	<5	<5	5.05	<5
783	7.69	7.67	7.81	6.73	6.7	6.3	<5	6.24	<5	5.31	<5	<5	<5
784	7.08	7.15	7.21	6.82	6.42	5.4	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8.18	7.91	7.84	7.45	7.11	8.58	<5	8.23	<5	5.06	<5	<5	<5
786	7.9	7.79	7.89	7.46	6.32	7.72	5.16	7.97	<5	5.07	5.05	5.13	5.02
787	7.56	7.36	7.48	7.17	6.26	7.31	5.13	7.72	<5	5.11	5.07	5.12	~5

Marco Giovanni Mari
OSBM - CPI-090

788	8.62	8.34	8.28	7.83	6.27	8.35	5.11	8.47	<5	5.05	<5	5.13	<5
789	8.75	8.23	8.33	8.01	6.1	8.55	<5	8.61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6.56	6.59	6.53	<6	<6	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7.9	7.77	7.68	7.83	6.86	8.11	5.17	8.38	<5	5.66	5.04	5.2	<5
792	7.81	7.69	7.73	7.4	6.45	7.33	5.43	7.75	<5	5.51	~5	5.34	5.12
793	7.15	7.05	6.92	6.64	<6	6.94	5.72	7.32	5.38	5.41	5.38	5.5	5.4
631	8.15	8.24	7.53	6.89	6.47	6.51	5.2	6.49	~5.14	5.33	~5.1	5.29	~5.09
794	7.78	7.85	7.48	6.84	6.06	6.16	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8.5	8.15	8.18	8.3	5.71	8.32	5.36	8.63	~5.18	5.3	5.27	5.43	~5.25
796	7.21	7.05	7.12	6.76	6.1	6.83	<5	7.23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7.53	7.66	7.72	7.06	6.02	6.08	<5	6.33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8.26	8.11	8.59	7.56	6.75	6.69	<5	7.12	<5	5.15	<5	5.01	<5
662	7.55	7.69	7.63	7.26	7.11	6	<5	6.21	<5	5.27	<5	<5	<5
799	7.42	7.6	7.57	7.13	6.95	6.76	<5	6.87	<5	5.52	<5	<5	<5
661	8.71	8.53	8.63	7.72	7.05	6.72	<5	6.66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8.98	8.6	8.9	8.09	7.23	7.16	<5	7.14	<5	5.18	<5	<5	<5
633	8.29	8.37	8.53	7.81	6.81	6.76	<5	6.85	<5	5.38	<5	<5	<5
800	7.9	7.8	7.74	7.28	6.44	6.66	5.47	6.85	~5.33	5.48	5.5	5.42	5.41
801	7.58	7.55	7.65	7.19	6.49	5.74	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8.68	8.44	8.85	7.77	7.25	6.71	<5	6.99	<5	5.17	<5	<5	<5
803	8.4	8.14	8.42	7.16	7.02	6.59	<5	6.67	<5	5.16	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

636	7.35	7.4	7.12	6.5	6.01	5.66	<5	5.95	<5	5.11	<5	<5	<5
637	7.11	7.33	6.94	6.68	<6	5.65	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8.16	8.02	7.72	7.5	<6	8.44	5.12	8.61	<5	5.15	5.09	5.1	5.06
805	7.71	7.63	7.59	7.33	<6	7.13	<5	7.63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7.04	6.75	6.75	<6	<6	5.14	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7.05	6.86	7	6.71	<6	5.58	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7.32	7.03	7.14	6.6	6.19	5.96	<5	6	<5	5.22	<5	5.04	<5
809	7.89	7.49	7.73	7.32	6.02	7.47	5.23	~7.53	<5	5.09	5.11	5.13	5.01
810	7.73	7.67	7.88	7.2	6.91	6.26	5.59	6.24	<5	5.71	<5	5.28	<5
635	8.05	7.97	7.94	7.48	6.75	6.59	<5	~6.53	<5	5.25	<5	<5	<5
811	7.58	7.47	7.6	7.09	6.78	6.14	<5	~6.03	<5	5.15	<5	<5	<5
812	8.25	8.09	8.03	7.19	6.72	7.07	<5	6.8	<5	5.21	<5	<5	<5
813	8.86	8.59	8.8	8.67	7.93	8.63	<5	8.27	<5	6.87	<5	5.5	<5
814	7.35	7.47	7.56	7.18	<6	7.03	5.1	7.14	<5	5.03	<5	<5	<5
815	7.48	7.62	7.82	7.03	6.37	6.42	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6.96	7.09	7.29	6.63	~6.03	6.81	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7.65	7.59	7.77	7.27	6.25	7.35	5.12	~7.49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7.25	7.64	7.72	7.41	6.61	5.82	<5	5.62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7.74	7.78	7.93	6.95	7.12	6.28	<5	6.17	<5	5.47	<5	<5	<5
687	8.75	8.45	8.31	7.95	7.76	>8	5.22	>8	<5	7.61	<5	5.85	<5
820	6.79	7.08	7.04	6.27	<6	5.74	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

632	8.81	8.63	8.92	7.86	6.98	7.23	5.16	7.03	<5	5.69	<5	5.1	<5
821	8.86	8.53	8.68	8.56	7.85	>8	<5	>8	<5	6.61	<5	4.99	<5
822	9.03	8.79	9.1	8.45	7.65	7.82	<5	7.66	<5	6.2	<5	5.19	<5
823	7.13	6.92	7.08	6.31	<6	5.71	<5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7.36	7.49	7.57	7.12	<6	6.04	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8.08	8.24	8.47	7.86	7.04	6.64	<5	6.81	<5	5.3	<5	<5	<5
826	8.76	8.51	8.62	8.36	7.64	9.22	5.14	9.41	<5	5.97	5.09	5.32	<5
827	8.73	8.47	8.64	8.5	7.58	9.2	5.33	9.42	5.01	6.33	5.3	5.48	5.15
828	8.28	8.28	8.8	7.69	7.07	7.12	<5	7.22	<5	5.62	<5	<5	<5
829	7.82	7.52	7.54	7	<6	8.22	5.34	8.43	<5	5.11	~5	5.07	<5
830	7.54	7.6	7.62	6.87	6.15								
663	8.81	8.71	~8.95	8.32	7.39	7.55	<5	~7.61	<5	6.66	<5	<5	<5
664	7.79	~7.69	7.98	7	~6.61	5.64	<5	5.34	5.03	<5	<5	<5	<5
831	7.69	~8	7.75	7.21	6.42	6.13	5.38	6.76	5.44	5.19	5.23	5.5	5.3
832	6.45	6.61	6.43	<6	<6	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7.29	7.43	7.4	~6.5	6.98	5.54	<5	5.78	<5	5.11	<5	<5	<5
834	7.98	8.25	8.48	7.79	6.71	7.07	<5	7.25	<5	5.11	<5	<5	<5
837	8.73	~8.85	8.6	7.88	7.68								
641	9	~9.05	8.92	8.25	7.43	7.5	<5			6.22	<5	<5	<5
642	8.86	8.98	8.77	8.42	7.74	>8	<5			6.42	<5	<5	<5
838			8.6	7.85		7.05	<5			5.98	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

839		<6	<6		<5	<5		<5	<5	<5	<5
840		8.51	8.13		>8	<5			6.57	<5	5.16	<5
881	5.1	5.2	<5	<5	5.8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
882	5.3	5.4	5.4	5.1	5.3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
883	5.7	5.8	5.7	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
884	6.0	6.3	6.1	5.5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
885	7.17	6.92	7.33	6.5	<6	5.33	<5		<5	<5	<5	<5
886	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5
887	7.41	7.6	7.75	6.91	6.29	5.51	<5	5.71	<5	<5	<5	<5
888	6.8	7.07	6.74	<6	<6	5.4	<5	~5.14	<5	<5	<5	<5
889	8.38	8.38	8.39	7.14	7.26	5.27	<5	5.71	<5	<5	<5	<5
890	6.46	6.62	6.42	<6	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
891	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	5.02	<5
892	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
893	6.36	6.38	6.34	<6	6.09	5.04	<5	5.01	<5	<5	5.07	<5
894	6.98	6.73	6.55	<6	<6							
895	7.26	7.16	7.49	6.64	<6	5.44	<5	5.55	<5	<5	<5	<5
896	8.47	7.96	7.98	7.4	6.7	6.87	<5	6.87	<5	5.46	<5	<5
897	8.87	8	8.34	7.9	6.83	7.14	<5	7.23	<5	5.59	<5	<5
898	6.77	6.63	6.45	<6	6.16	5.15	<5	~5.12	<5	<5	<5	<5
899	7.09	6.78	6.76	6.42	<6	5.39	<5	5.22	<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

900	7.62	7.53	7.54	6.66	<6	5.32	<5	5.33	<5	<5	<5	<5	<5
901	7.78	7.7	8.27	7.32	<6	6.37	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
902	8.48	8.33	8.81	8.33	7.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6.87	6.84	7.19	6.07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7.1	7.26	7.59	6.89	6.09	5.73	<5	6.01	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.26	5.05
906	7.7	7.21	7.35	6.63	6.25	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
907	6.92	6.35	6.91	6.35	<6	5.12	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
908	7.21	6.55	6.83	6.49	<6	7.01	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
909	6.83	6.83	6.84	6.52	<6	5.2	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5
910	6.66	6.18	6.33	6.04	<6	5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6.76	6.57	6.56	6.47	<6	5.04	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
912	7.19	7.11	7.29	6.64	6.26	5.59	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5.1	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5
914	6.8	6.72	6.21	<6	<6	5.08	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7.69	7.86	7.23	6.63	6.91	<5	6.81	<5	5.26	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
918	7.04	6.99	7.21	6.42	6.08	5.7	<5	~5.63	<5	<5	<5	<5	<5
919	6.59	6.53	6.91	<6	<6	<5	<5	~5.05	<5	<5	<5	<5	<5
920	7.39	7.15		6.87	~6.31	5.6	<5			<5	<5	<5	<5

Marco Giovanni Mari
USBM-CPI-090

921	~6.63			6.47	<5	<5			<5	<5	<5	<5	
922	6.92	7.21		6.75		<5			<5	<5	<5	<5	
923	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	
924	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	5.02	<5	
926	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	
925	6.98	6.73	6.55	<6	<6								

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

Saggi biologici B

Saggi *in vitro* dell'attività inibitoria di chinasi su FGFR3, VEGFR2 e PDGFR

Gli enzimi (da Upstate), preparati ad una concentrazione finale 2x, sono stati incubati con i composti in esame, substrato Flt3 biotinilato (biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signaling Technology Inc.) e ATP nel tampone di saggio appropriato (Tabella 1). La reazione è stata fatta procedere per 3 ore (FGFR3), 1 ora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente su un agitatore per piastre a 700 giri/min prima di essere fermata con EDTA 35mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o EDTA 55mM, pH 8 (PDGFR-beta). Una miscela di rilevamento 5x (HEPES 50mM pH 7,5, BSA allo 0,1%, Eu-antipY 11,34nM (PY20) (PerkinElmer) SA-XL665 74nM (Cisbio) per FGFR3, HEPES 50mM, pH 7,5, BSA allo 0,1%, Eu-antipY 11,34nM (PY20), SA-XL665 187,5nM per VEGFR2 ed HEPES 50mM, pH 7,5, BSA allo 0,1%, Eu-antipY 11,34nM (PT66) (PerkinElmer), SA-XL665 375nM (Cisbio) per PDGFR-beta) è stata quindi aggiunta a ciascun pozzetto e la piastra sigillata ed incubata a temperatura ambiente per un'ora su un agitatore per piastre a 700 giri/min. La piastra è stata quindi letta su un lettore per piastre Packard Fusion o su un BMG Pherastar entrambi in modalità TRF.

Tabella 1: condizioni finali di saggio per i saggi su FGFR3, VEGFR2 e PDGFR-beta

Enzima	Tampone di saggio 1x	Concentrazione del substrato Flt3	Concentrazione di ATP
FGFR3	A	0,125µM	8µM
VEGFR2	B	0,5µM	0,5µM
PDGFR-beta	C	1µM	70µM

I tamponi per il saggio chinasico sono stati:

A: HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, TritonX-100 allo 0,01%

B: HEPES 50mM pH 7,5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1mM, TritonX-100 allo 0,01%, ortovanadato di sodio 0,1mM

C: HEPES 20mM pH 7,5, $MnCl_2$ 10mM, Triton X-100 allo 0,01%, DTT 1mM, ortovanadato di sodio 0,1mM

I dati su FGFR3 e VEGFR2 per i composti dell'invenzione nei suddetti saggi vengono forniti nella Tabella A3.

Saggi di proliferazione cellulare Ba/F3-TEL-FGFR3 e Ba/F3 (WT)

Cellule Ba/F3-TEL-FGFR3 trasfettate stabilmente sono state piastrate in piastre nere per coltura tissutale da 96 pozzetti con fondo chiaro in terreno RPMI contenente FBS al 10% e G418 0,25 mg/ml ad una densità di $5x10^3$ cellule/pozzetto (200 µl per pozzetto). Le cellule progenitrici selvatiche Ba/F3 (DSMZ no.: ACC 300) sono state piastrate in piastre nere per coltura tissutale da 96 pozzetti con fondo chiaro in terreno RPMI contenente

Marco Giovanni Mari
USBMR CPI-090

FBS al 10% e IL-3 di topo 2 ng/ml (R&D Systems) ad una densità di 2,5 x 10^3 cellule/pozzetto (200 µl per pozzetto). Le piastre sono state poste in un incubatore per una notte prima di aggiungere i composti il giorno seguente. Le diluizioni dei composti sono state effettuate in DMSO cominciando da 10mM e sono state diluite nei pozzetti a dare una concentrazione finale di DMSO dello 0,1% nel saggio. I composti sono stati lasciati sulle cellule per 72 ore prima della rimozione delle piastre dall'incubatore e dell'aggiunta di 20 µl di Alamar Blue™ (Biosource) a ciascun pozzetto. Le piastre sono state poste nell'incubatore per 4-6 ore prima della lettura delle piastre a 535 nm (eccitazione)/590 nm (emissione) su un lettore per piastre Fusion (Packard). Dove l'inibizione è elevata può essere determinata un'IC_{50}.

I dati per i composti come definiti qui nei suddetti saggi vengono forniti nella Tabella A3.

Tabella A3

Compound number	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)
201	8.96	7.31	7.89	5.55
12	8.09	6.66	7.27	5.44
13	7.77	5.96	6.85	
215	6.21			
222	7.89	5.85	6.74	5.24
228	7.22	5.96		
19	8.30	6.72	6.74	5.77
24		6.77	7.43	
247		6.77	7.43	
70 & 70a	8.54	7.25	8.43	6.31
281		7.31	8.66	

Marco Giovanni Mari
USBM CCPI 090

282		7.31	8.66	
284	9.29	7.70	8.96	5.64
285	9.29	7.70	8.96	5.64
88 & 291	9.19	8.05	9.24	5.72
305	8.72	6.30	7.58	
61	8.29	6.80	6.46	5.72
306	7.51	5.82	6.89	
307		5.72	6.46	
308	8.82	7.57	8.57	
311	8.54	6.92	7.96	
312	8.77	7.44	6.64	
314	7.89	6.31	6.80	
30	8.52	6.89	7.58	
315	8.42	6.82	7.70	
48		7.92	8.92	
316		7.80	9.05	
328	8.85	7.80	8.06	5.96
329	8.85	7.80	8.06	5.96
331	8.74	7.48	8.60	5.13
332	8.74	7.48	8.60	5.13
371	8.87	7.44	8.20	6.21
372	8.87	7.44	8.20	6.21
374	8.62	6.68	8.21	
377	8.49	6.92	8.38	
380	9.09	7.64	8.77	5.04
381	8.82	7.17	8.42	
108	9.21	7.52		
383	9.21	7.52		
384	8.80	7.23	9.05	5.28
39	8.58	6.82	7.96	
40	8.21	6.37	7.66	
386	7.57	6.17	6.92	6.08
389	9.15	6.72	8.43	
390		7.57	9.23	
391	8.15	7	7.31	
392	8.44	7.04	7.92	5.72
393	8.44	7.04	7.92	5.72

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090

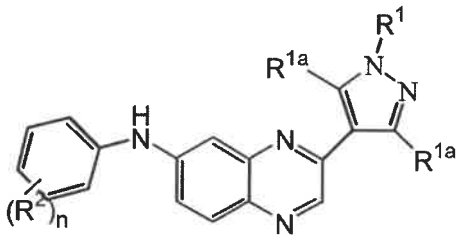
404	7	5.82		
405	7	5.82		
409	9.05	6.70	8.89	5.60
410	9.05	6.70	8.89	5.60
423		7.68	9.17	5.72
424		7.68	9.17	5.72
426	6.82	5.77		
427	6.82	5.77		
463		7.47	9.34	6.35
466		7.47	9.41	5.46
467		7.47	9.41	5.46
470 & 471	8.74	7.09	8.96	5.80
472	9	7.60	9.04	
473	9	7.60	9.04	
484	8.70		9.10	6.23
509		8.28		
516	5.72	5.21		
516	7	6.70		

["Compound Number" = Composto Numero]

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (VI):



(VI)

compresa qualsiasi sua forma tautomerica o stereochimicamente isomerica, in cui n rappresenta un numero intero pari a 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, C_{2-4}alchenile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, cianoC_{1-4}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^4R^5$, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NH-S(=O)_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-C(=O)-R^6$, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6}alchile sostituito con $-P(=O)(OC_{1-6}$alchile$)_2$;

ciascun R^{1a} viene scelto indipendentemente tra idrogeno, C_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alchile sostituito con ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino o $-NH(C_{3-8}$cicloalchile), cianoC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, e C_{1-4}alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro;

ciascun R^2 viene scelto indipendentemente tra idrossile, alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{2-4}alchinile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossi, idrossialoC_{1-4}alchile, idrossialoC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, aloC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile in cui ciascun C_{1-4}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, idrossialoC_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alchile sostituito con $-NR^7R^8$, C_{1-4}alchile sostituito con $-C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4}alcossi sostituito con $-NR^7R^8$, C_{1-4}alcossi sostituito con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ e $-C(=O)-NR^7R^8$; oppure quando due gruppi R^2 sono attaccati ad atomi di carbonio adiacenti essi possono essere presi insieme per formare un radicale di formula:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

Marco Giovanni Mari
USBM-CCPI-090

-X-CH=CH-; o

-X-CH=N-; in cui R^{17} rappresenta idrogeno o fluoro, p rappresenta 1 o 2 ed X rappresenta O o S;

R^4 ed R^5 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} o C_{1-6}alchile sostituito con R^{13};

R^6 rappresenta C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S; i suddetti C_{3-8}cicloalchile, C_{3-8}cicloalchenile, fenile, eterociclile monociclico da 4 a 7 termini, facoltativamente e ciascuno indipendentemente essendo sostituiti con 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti, ciascun sostituente essendo scelto indipendentemente tra ciano, C_{1-6}alchile, cianoC_{1-6}alchile, idrossile, carbossile, idrossiC_{1-6}alchile, alogeno, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchil-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-aloC_{1-6}alchile o C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^7 ed R^8 rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, idrossialoC_{1-6}alchile o C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile;

R^{12} rappresenta idrogeno o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con C_{1-4}alcossi;

R^{13} rappresenta C_{3-8}cicloalchile o un eterociclile monociclico da 4 a 6 termini saturo contenente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, in cui i suddetti C_{3-8}cicloalchile o eterociclile monociclico sono facoltativamente sostituiti con 1, 2 o 3 sostituenti ciascuno scelto indipendentemente tra alogeno, idrossile, C_{1-6}alchile, -C(=O)-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossi, o -$NR^{14}R^{15}$;

R^{14} ed R^{15} rappresentano ciascuno indipendentemente idrogeno, o aloC_{1-4}alchile, o C_{1-4}alchile facoltativamente sostituito con un sostituente scelto tra idrossile, C_{1-4}alcossi, ammino o mono(C_{1-4}alchil)ammino o di(C_{1-4}alchil)ammino.

2. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui R^1 rappresenta idrogeno, C_{1-6}alchile, idrossiC_{1-6}alchile, aloC_{1-6}alchile, C_{1-6}alcossiC_{1-6}alchile in cui ciascun C_{1-6}alchile può essere facoltativamente sostituito con uno o due gruppi idrossile, C_{1-6}alchile sostituito con -NR^4R^5, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-NR^4R^5, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alchile sostituito con -S(=O)$_2$-C_{1-6}alchile, C_{1-6}alchile sostituito con -NH-S(=O)$_2$-C_{1-}

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

$_{6}$alchile, R^6, C_{1-6}alchile sostituito con R^6, C_{1-6}alchile sostituito con -C(=O)-R^6, idrossiC_{1-6}alchile sostituito con R^6, o C_{1-6}alchile sostituito con -$Si(CH_3)_3$; in cui ciascun R^{1a} è idrogeno.

3. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui ciascun R^{1a} è idrogeno.

4. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile.

5. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui R^1 rappresenta CH_3- o CD_3-.

6. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui R^2 viene scelto indipendentemente tra alogeno, ciano, C_{1-4}alchile, C_{2-4}alchenile, C_{1-4}alcossi, idrossiC_{1-4}alchile, idrossiC_{1-4}alcossi, aloC_{1-4}alcossi, C_{1-4}alcossiC_{1-4}alchile, R^{13}, C_{1-4}alcossi sostituito con R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alchile sostituito con NR^7R^8, C_{1-4}alcossi sostituito con NR^7R^8, -NR^7R^8 e -C(=O)-NR^7R^8.

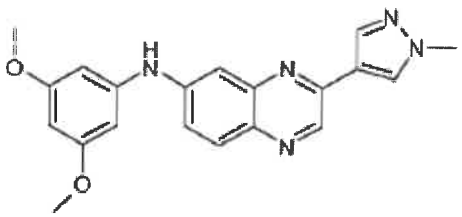
7. Composto secondo la rivendicazione 6 in cui R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi.

8. Composto secondo la rivendicazione 6 o la rivendicazione 7 in cui R^2 rappresenta CH_3O- o CD_3O-.

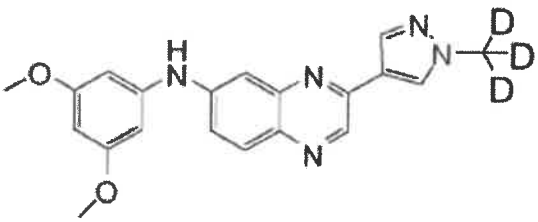
9. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui R^1 rappresenta C_{1-6}alchile, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta C_{1-4}alcossi.

10. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R^1 rappresenta -CH_3, ciascun R^{1a} è idrogeno, n rappresenta un numero intero pari a 2 e ciascun R^2 rappresenta CH_3O-.

11. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto è

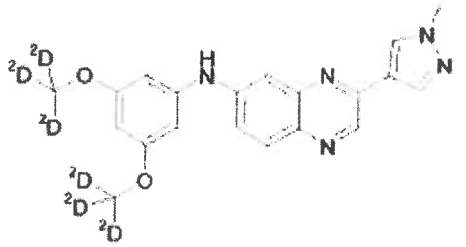


12. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto è

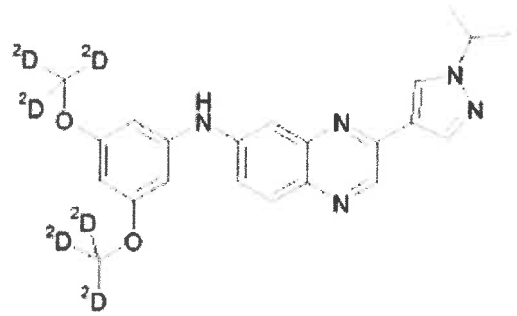


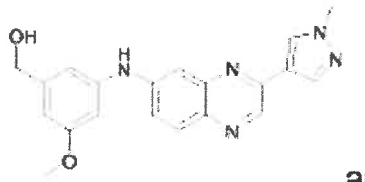
13. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto è

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090



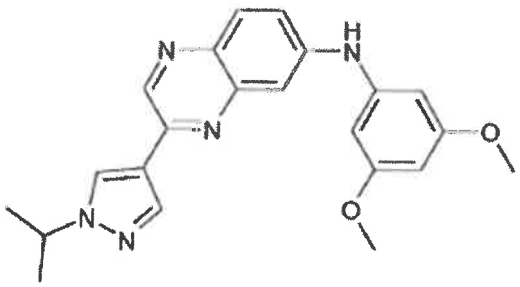
14. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato tra





and

["and" = e]



* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090