

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

No. 3 486 245

a nome: Vertex Pharmaceuticals Inc.

a: Boston, MA 02210 / USA

dal titolo: 2-AMMINO-N-(PIPERIDIN-1-IL-PIRIDIN-3-IL)
PIRAZOLO[1,5ALPHA]PIRIMIDINA-3-CARBOSSIAMMIDE COME
INIBITORE DI ATR CHINASI.

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

La ATR-chinasi ("correlata ad ATM e Rad3") è una proteina-chinasi coinvolta nelle risposte cellulari a certe forme di danneggiamento del DNA (ad es., rotture a doppio filamento e stress di replicazione). La ATR-chinasi agisce con la ATM chinasi ("ataxia-telangiectasia mutata") e con molte altre proteine per regolare la risposta cellulare alle rotture del DNA a doppio filamento e allo stress di replicazione, chiamata comunemente risposta al danneggiamento del DNA ("DDR"). La DDR stimola la riparazione del DNA, promuove la sopravvivenza e arresta la progressione del ciclo cellulare attivando i punti di controllo cellulari, che forniscono tempo per la riparazione. Senza la DDR, le cellule sono molto più sensibili al danneggiamento del DNA e muoiono facilmente da lesioni del DNA indotte da processi cellulari endogeni co-

me replicazione del DNA o agenti esogeni di danneggiamento del DNA comunemente usati nella terapia antitumorale.

Cellule sane possono affidarsi a un ospite di proteine differenti per la riparazione del DNA incluse ATR- e ATM-chinasi della DDR. In alcuni casi, queste proteine possono compensarsi reciprocamente attivando processi di riparazione del DNA funzionalmente ridondanti. Al contrario, molte cellule cancerose accolgono difetti in alcuni dei loro processi di riparazione del DNA, come segnalazione di ATM e pertanto esibiscono un maggiore affidamento sulle loro proteine di riparazione del DNA che rimangono intatte che includono ATR.

In aggiunta, molte cellule cancerose esprimono oncogeni attivati o sono prive di soppressori tumorali chiave e questo può rendere queste cellule cancerose inclini a fasi disregolate della replicazione del DNA, che a loro volta causano danneggiamento del DNA. ATR è stato implicato come un componente cruciale della DDR in risposta alla replicazione del DNA distrutto. Di conseguenza, queste cellule cancerose sono più dipendenti dall'attività di ATR per sopravvivere rispetto alle cellule sane. Di conseguenza, gli inibitori di ATR possono essere utili per il tratta-

mento del cancro, usati da soli o in combinazione con agenti di danneggiamento del DNA, poiché bloccano un meccanismo di riparazione del DNA che è più importante per la sopravvivenza cellulare in molte cellule cancerose rispetto alle cellule normali sane.

In effetti, l'interruzione della funzione ATR (ad esempio mediante delezione di geni) ha dimostrato di promuovere la morte delle cellule tumorali sia in assenza che in presenza di agenti danneggianti il DNA. Ciò suggerisce che gli inibitori di ATR possono essere efficaci sia come agenti singoli sia come potenti sensibilizzatori alla radioterapia o alla chemioterapia genotossica.

Il peptide ATR può essere espresso e isolato usando una varietà di metodi noti nella letteratura (vedere ad esempio, Ünsal-Kaçmaz et al, PNAS 99: 10, pagg. 6673-6678, 14 maggio, 2002; vedere anche Kumagai et al. Cell 124, pagg. 943-955, 10 marzo, 2006; Ünsal-Kacmaz et al. Molecular and Cellular Biology, febbraio 2004, pagg. 1292-1300; e Hall-Jackson et al. Oncogene 1999, 18, 6707-6713).

Per tutti questi motivi, vi è l'esigenza dello sviluppo di inibitori di ATR potenti e selettivi per il trattamento di cancro, come singoli agenti o come po-

literapie con radioterapia o chemioterapia genotossica.

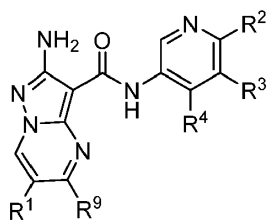
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda composti di formula I-B come definito nella rivendicazione 1 con forme di realizzazione preferite riportate nelle rivendicazioni dipendenti utili come inibitori di protein-chinasi ATR. L'invenzione riguarda anche composizioni farmaceuticamente accettabili, comprendenti i composti dell'invenzione; composti o composizioni per uso nel trattamento di varie patologie, disturbi e condizioni usando i composti di questa invenzione; (per riferimento) processi per la preparazione di composti di questa invenzione; (per riferimento) intermedi per la preparazione dei composti di questa invenzione; e metodi di uso dei composti in applicazioni in vitro, come lo studio di chinasi in fenomeni biologici e patologici; lo studio di vie di trasduzione del segnale intracellulare mediate da tali chinasi; e la valutazione comparativa di nuovi inibitori della chinasi.

I composti dell'invenzione sono inibitori di ATR molto potenti. Questi composti mostrano anche una sorprendente sinergia con altri agenti anti-cancro, come il cisplatino e la gemcitabina, nelle politerapie.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Un aspetto della descrizione fornisce un composto della formula I, :



I

o un suo sale o pro farmaco farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è indipendentemente selezionato tra $-C(J^1)_2CN$, alo, $-(L)_k-W$, o M;

R^9 è indipendentemente selezionato tra H, $-C(J^1)_2CN$, alo, $-(L)_k-W$, o M;

J^1 è indipendentemente selezionato da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 , insieme con l'atomo di carbonio a cui sono attaccate, formano un anello carbociclico facoltativamente sostituito da 3-4 elementi;

k è 0 o 1;

M e L sono un C_{1-8} alifatico in cui fino a tre unità di metilene sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$, ciascuna M e L^1 è facoltativamente sostituita con 0-3 occorrenze di J^{LM} ;

J^{LM} è indipendentemente selezionato da alo, $-CN$, o una catena C_{1-4} alifatica in cui fino a due unità di

metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$;

W è selezionato indipendentemente da un anello monociclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico a 3-7 elementi avente 0-3 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; oppure un anello biciclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico a 7-12 elementi avente 0-5 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui W è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^W ;

J^W è selezionato indipendentemente da $-CN$, alo , $-CF_3$; un C_{1-4} alifatico in cui fino a due unità di metilene sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$; oppure un anello non aromatico a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^W sullo stesso atomo, insieme con l'atomo a cui sono unite, formano un anello a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o due occorrenze di J^W , insieme a W, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 elementi;

R^2 è indipendentemente selezionato da H; alo ; $-CN$; NH_2 ; o un C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di fluoro; o una catena C_{1-3} alifatica

in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)-, o -S(O)_n;

R³ è indipendentemente selezionato da H; alo; -CN; o un C₁₋₄ alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alo; C₃₋₄cicloalchile; un eterocicclile a 3-4 elementi; -CN; o una catena C₁₋₃ alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)-, o -S(O)_n;

R⁴ è indipendentemente selezionato da Q¹ o una catena C₁₋₁₀ alifatica in cui fino a quattro unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)-, o -S(O)_n; ciascun R⁴ è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J⁰; o

R³ e R⁴, presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello aromatico o non aromatico a 5-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati da ossigeno, azoto o zolfo; l'anello formato da R³ e R⁴ è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J²;

Q¹ è selezionato indipendentemente da un anello monociclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico a 3-7 elementi, l'anello a 3-7 elementi avente 0-3 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto

o zolfo; oppure un anello biciclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico a 7-12 elementi avente 0-5 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^Z è selezionato indipendentemente tra C_{1-6} alifatico, $=O$, alo , o $\rightarrow O$;

J^Q è selezionato indipendentemente da $-CN$; alo ; $= O$; Q^2 ; o una catena C_{1-8} alifatica in cui fino a tre unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$; ogni occorrenza di J^Q è facoltativamente sostituita da 0-3 occorrenze di J^R ; o due occorrenze di J^Q sullo stesso atomo, prese insieme con l'atomo a cui sono unite, formano un anello a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^Q è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o due occorrenze di J^Q , insieme a Q^1 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 elementi;

Q^2 è selezionato indipendentemente da un anello monociclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico, l'anello a 3-7 elementi avente 0-3 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; oppure un anello biciclico completamente saturo, parzialmen-

te insaturo o aromatico a 7-12 elementi avente 0-5 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^R è indipendentemente selezionato da $-CN$; alo ; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a tre unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, or $-S(O)_n-$; ciascun J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^T ; o

due occorrenze di J^R sullo stesso atomo insieme all'atomo a cui sono legati, formano un anello a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati da ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato dalle due occorrenze di J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^R , insieme a Q^2 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 elementi;

Q^3 è un anello monociclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico, l'anello a 3-7 elementi avente 0-3 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; oppure un anello biciclico completamente saturo, parzialmente insaturo o aromatico a 7-12 elementi avente 0-5 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^X è indipendentemente selezionato da $-CN$; $=O$; alo ; o una catena C_{1-4} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$;

J^T è selezionato indipendentemente da alo , $-CN$; $\rightarrow O$; $=O$; $-OH$; una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n-$; oppure un anello non aromatico a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; ciascuna occorrenza di J^T è facoltativamente sostituita con 0-3 occorrenze di J^M ; o

due occorrenze di J^T sullo stesso atomo insieme all'atomo a cui sono legati, formano un anello a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati da ossigeno, azoto o zolfo; o

due occorrenze di J^R , insieme a Q^3 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 elementi;

J^M è indipendentemente selezionato da alo o C_{1-6} alifatico;

n è 0, 1 o 2; e

R è indipendentemente selezionato da H o C_{1-4} alifatico.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui R^9 è H

In uno o più aspetti, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui R^9 è M. In un altro aspetto, la presente invenzione è un composto di formula I, in cui M è un C_{1-8} alifatico in cui fino a tre unità metileniche sono facoltativamente sostituite con -O- o -NR-. In alcuni aspetti, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui M è C_{1-4} alchile, $-(C_{1-4}alchile)O(C_{1-3}alifatico)$, $-(C_{1-3}alchil)OH$, $-O(C_{1-4}alchile)N(C_{1-2}alchile)_2$, $-NH(C_{1-4}alchile)$, oppure $-(C_{1-4}alchile)NH(C_{1-4}alchile)$. In ancora un altro aspetto, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui M è C_{1-4} alchile.

In una o più forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui J^{LM} è alogeno.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui R^9 è $-(L)_K-W$.

In un altro esempio, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui k è 1. In altri esempi, la presente invenzione è un composto di formula I, in cui k è 0.

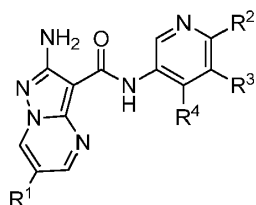
In uno o più aspetti, la presente descrizione è un

composto di formula I, in cui L è un C₁₋₈alifatico in cui fino a tre unità metileniche sono facoltativamente sostituite con -O- o -NR-. In altri aspetti della descrizione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui L è -O-, -O(C₁₋₄alifatico)- o -NR(C₁₋₃alchile)-.

In una o più forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui W è un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui W è un eterocicclile a 3-7 membri. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui W è scelto indipendentemente da pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, ossetanile o azetidinite. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui W è un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo con 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui W è ottaidropirrolo [1,2-a] pirazina.

In alcuni aspetti, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui J^W è selezionato da C_{1-3} alchile o CF_3 . In altri aspetti, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui due occorrenze di J^W sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In ancora un altro aspetto, la presente descrizione è un composto di formula I, in cui l'anello formato dalle due occorrenze di J^W sullo stesso atomo è ossoetanile.

Un altro aspetto della descrizione fornisce un composto di Formula I-A:



I-A

o un suo sale o profarmaco farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; oppure

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccate, formano un anello carbociclico

eventualmente sostituito a 3-4 membri;

R^2 è selezionato indipendentemente da H; alogeno; -CN; NH_2 ; un C_{1-2} alchile eventualmente sostituito con 0-3 occorrenze di fluoro; o una catena alifatica C_{1-3} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; alogeno; C_{1-4} alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; -CN; o una catena alifatica C_{1-3} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)-, o -S(O)_n;

R^4 è selezionato indipendentemente da Q^1 o una catena alifatica C_{1-10} in cui fino a quattro unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni R^4 è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^Q ; oppure

R^3 e R^4 , presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello aromatico o non aromatico a 5-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; l'anello formato da R^3 e R^4 è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^Z ;

Q^1 è selezionato indipendentemente da un anello mono-

ciclico aromatico a 3-7 membri o un anello completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico a 7-12 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^Z è selezionato indipendentemente da C_{1-6} alifatico, $=O$, alogeno o $\rightarrow O$;

J^Q è selezionato indipendentemente da $-CN$; alogeno; $=O$; Q^2 ; o una catena alifatica C_{1-8} in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$; ogni occorrenza di J^Q è facoltativamente sostituito da 0-3 occorrenze di J^R ; o

due occorrenze di J^Q sullo stesso atomo, preso insieme all'atomo al quale sono unite, forma un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^Q è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^Q , insieme a Q^1 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

Q^2 è selezionato indipendentemente da un anello monociclico aromatico o completamente saturo, parzialmen-

te insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^R è selezionato indipendentemente da $-CN$; alogeno; $=O$; $-O$; Q^3 ; o una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$; ogni J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^T ; o

due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

in cui l'anello formato da due occorrenze di J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o due occorrenze di J^R , insieme a Q^2 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

Q^3 è un anello monociclico aromatico a 3-7 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 ete-

roatoimi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^X è selezionato indipendentemente da $-CN$; $=O$; alogeno; o una catena alifatica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$;

J^T è selezionato indipendentemente da alogeno, $-CN$; $-O$; $=O$; $-OH$; una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; ogni occorrenza di J^T è facoltativamente sostituita con 0-3 occorrenze di J^M ; o

due occorrenze di J^T sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

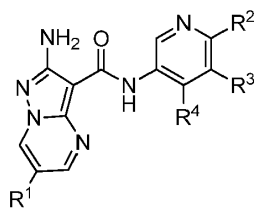
due occorrenze di J^T , insieme a Q^3 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

J^M è selezionato indipendentemente da alogeno o C_{1-6} alifatico;

n è 0, 1 o 2; e

R è selezionato indipendentemente da H o C_{1-4} alifatico.

Un altro aspetto della descrizione fornisce un composto di Formula I-A:



I-A

o un suo sale o profarmaco farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; oppure

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico eventualmente sostituito a 3-4 membri;

R^2 è selezionato indipendentemente da H; alogeno; $-CN$; NH_2 ; C_{1-2} alchile eventualmente sostituito con 0-3 occorrenze di fluoro; o una catena alifatica C_{1-3} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n$;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; alogeno; C_{1-4} alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; $-CN$; o una catena alifatica C_{1-3} in cui fino a due unità metileniche della

catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)-, o -S(O)_n;

R⁴ è selezionato indipendentemente da Q¹ o una catena alifatica C₁₋₁₀ in cui fino a quattro unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni R⁴ è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^Q;
o

R³ e R⁴, presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello non aromatico a 5-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; l'anello formato da R³ e R⁴ è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^Z;

Q¹ è selezionato indipendentemente da un anello monociclico aromatico a 3-7 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo l'anello a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^Z è selezionato indipendentemente da C₁₋₆alifatico, =O, alogeno o → O;

J^Q è selezionato indipendentemente da -CN; alogeno; =O; Q²; o una catena alifatica C₁₋₈ in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono facol-

tativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$; ogni occorrenza di J^Q è facoltativamente sostituita da 0-3 occorrenze di J^R ; o

due occorrenze di J^Q sullo stesso atomo, prese insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^Q è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^Q , insieme a Q^1 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

Q^2 è selezionato indipendentemente da un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^R è selezionato indipendentemente da $-CN$; alogeno; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ; o una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n-$; ogni J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^T ; o

due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^R , insieme a Q^2 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

Q^3 è un anello monociclico aromatico a 3-7 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^X è selezionato indipendentemente da -CN; alogeno; o una catena alifatica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n-;

J^T è selezionato indipendentemente da -CN; =O; -OH; catena alifatica C_{1-6} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n-; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; ogni occor-

renza di J^T è facoltativamente sostituita con 0-3 occorrenze di J^M ; o

due occorrenze di J^T sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

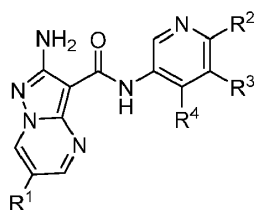
due occorrenze di J^T , insieme a Q^3 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

J^M è selezionato indipendentemente da alogeno o C_{1-6} alifatico;

n è 0, 1 o 2; e

R è selezionato indipendentemente da H o C_{1-4} alifatico

Un altro aspetto della descrizione fornisce un composto di formula I-A:



I-A

o un suo sale o profarmaco farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile;

o

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri eventualmente sostituito;

R^2 è selezionato indipendentemente da H; cloro; NH_2 ; o un C_{1-2} alchile eventualmente sostituito con fluoro;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; o -CN;

R^4 è selezionato indipendentemente da Q^1 o una catena alifatica C_{1-10} in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono eventualmente sostituite con -O-, -NR- o -S-; ogni R^4 è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^0 ; o

R^3 e R^4 , presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello non aromatico a 5-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; l'anello formato da R^3 e R^4 è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^Z ;

Q^1 è scelto indipendentemente da un anello monociclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri; avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^Z è selezionato indipendentemente da C_{1-6} alifatico, $=O$, alogeno o $\rightarrow O$;

J^Q è selezionato indipendentemente da alogeno; $=O$; Q^2 ; o una catena alifatica C_{1-8} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-C(O)-$, o $S(O)_n-$; ogni occorrenza di J^Q è facoltativamente sostituita da 0-3 occorrenze di J^R ; o

due occorrenze di J^Q sullo stesso atomo, prese insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^Q è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^Q , insieme a Q^1 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

Q^2 è selezionato indipendentemente da un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo composto da 8-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^R è selezionato indipendentemente da alogeno; $=O$; $\rightarrow$

O; un anello monociclico aromatico a 3-7 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o una catena alifatica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -S-, -C(O)- o -S(O)_n-; ogni J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^T ; o

due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; in cui l'anello formato da due occorrenze di J^R è facoltativamente sostituito con 0-3 occorrenze di J^X ; o

due occorrenze di J^R , insieme a Q^2 , formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo da 6-10 membri;

J^X è selezionato indipendentemente da alogeno o una catena alifatica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -S-, -C(O)- o -S(O)_n-; o J^T è selezionato indipendentemente da un C_{1-6} alifatico o anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; ogni occorrenza di J^T è facoltativamente sostituita con 0-3 oc-

correnze di J^M ;

J^M è selezionato indipendentemente da alogeno o C_{1-6} alifatico;

n è 1 o 2; e

R è selezionato indipendentemente da H o C_{1-4} alifatico.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^1 è fluoro. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^1 è $-CH_2CN$. In un'altra forma di realizzazione R^1 è $-CH$ (C_{1-2} alchile)CN. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^1 è $C(CH_3)_2CN$. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^1 è cloro.

In un esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^2 è selezionato indipendentemente da $-CF_3$, $-NH$ (C_{1-2} alchile), cloro o H. In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^2 è H. In altri

esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^2 è cloro.

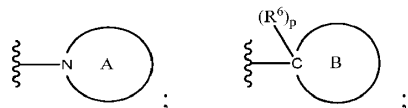
In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 è selezionato indipendentemente da H, cloro, fluoro, CHF_2 , $-\text{CN}$, ciclopropile o C_{1-4} alchile. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 è selezionato indipendentemente da H, cloro o fluoro.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 è H. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 è $-\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{alchile})$. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 è cloro. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A in cui R^3 è fluoro.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula

strutturale I o I-A, in cui R^4 è selezionato indipendentemente da:

-O-;



o $-CH_2-R^7$, in cui:

-O- è sostituito con una J^Q ;

L'anello A è scelto indipendentemente da un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L'anello B è selezionato indipendentemente da un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

R^6 è H;

R^7 è selezionato indipendentemente da H o catena alifatica C_{1-8} in cui fino a tre unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con

-O-, -NR-, -S-, -C(O)- o -S(O)_n-; e

p è 0 o 1.

In un esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A in cui R⁴ è -O-. In alcuni esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R⁴ è -O-, J^Q è selezionato indipendentemente da -(C₁₋₄alchile), -(C₁₋₄alchile) N(C₁₋₄alchile)₂, -(C₁₋₃alchile)O(C₁₋₂alchile)N(C₁₋₃ alchile)₂, (C₁₋₄alchil)OH, -(C₁₋₄alchile)NH₂, o -(C₁₋₄alchile)O(C₁₋₄alchile).

In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R⁴ è -O-, J^Q è Q². In ancora un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R⁴ è -O-, Q² è un anello monociclico aromatico a 3-7 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, zolfo o azoto.

In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R⁴ è -O-, Q² è selezionato indipendentemente da un arile a 5-6 membri, un eteroarile a 5-6 membri, un cicloalifatico a 4-6

membri o un eterocicclile a 4-7 membri. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è un eterocicclile di 4-7 membri. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è selezionato indipendentemente da pirrolidinile, piperidinile, azepanile, pirazolidinile, isossazolidinile, ossazolidinile, tiazolidinile, imidazolidinile, piperazinile, morfolinile, tiomorfolinile, 1,3-ossazinanile, 1,3-tiazinanile, diidropiridinile, diidroimidazolile, 1,3-tetraidropirimidinile, diidropirimidinile, 1,4-diazepanile, 1,4-ossazepanile, 1,4-tiazepanile, tetraidrotiopiranile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile, azetidinile e ossetanile. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è selezionato indipendentemente tra tetraidrotiopiranile, pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile o azetidinile. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui

quando R^4 è -O-, Q^2 è piperidinile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è un eteroarile di 5-6 membri. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è selezionato indipendentemente tra imidazolile, pirrolile, piridinile, pirazinile, pirimidinile, pirazolile, 1,2,3-triazolile o 1,2,4-triazolile. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è piridinile.

In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è un cicloalifatico a 4-6 membri. In ancora un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è selezionato indipendentemente da ciclobutile o cicloesile. In altri esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è fenile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descri-

zione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è un anello biciclico aromatico o completamente saturo, parzialmente insaturo con 8-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^2 è 6,7-diidro-5H-pirrolo [1,2-a]imidazolo.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^R è una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a due unità metiliche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -S-, -C(O)- o -S(O)_n-. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^R è selezionato indipendentemente da C_{1-4} alchile, -N(C_{1-4} alchile)₂, -

$C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}alchile)$, $-C(O)N(C_{1-4}alchile)_2$, $-(C_{1-4}alchile)O(C_{1-4}alchile)$, o $-C(O)-$. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è $-O-$, J^R è $C_{1-4}alchile$.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è $-O-$, J^R è un anello monociclico aromatico a 3-6 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, zolfo o azoto. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è $-O-$, J^R è un eterociclice a 3-6 membri avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è $-O-$, J^R è selezionato in modo indipendente da ossoetanile, piperidinile, azetidinile, piperazinile, pirrolidinile, morfolinile. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è $-O-$, J^R è ossoetanile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente de-

scrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^R è ciclopropile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^R è Q^3 .

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui Q^3 è un anello monociclico aromatico a 3-6 membri o completamente saturo, parzialmente insaturo, avente 0-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, zolfo o azoto. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^3 è un eterociclice a 3-6 membri avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^3 è selezionato in modo indipendente da ossoetanile, piperidinile, azetidinile, piperazinile, pirrolidinile, morfolinile. In altre forme di realizzazione, quando R^4 è -O-, Q^3 è ossoetanile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I

o I-A, in cui quando R^4 è -O-, Q^3 è ciclopropile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^R è =O o alogeno.

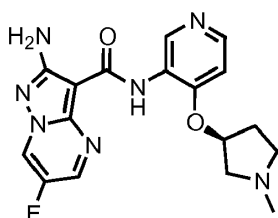
In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, prese insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, l'anello formato dalle due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, prese insieme all'atomo a cui sono unite, è scelto tra ossoetanile, ciclobutile o azetidinale.

In altri esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^T è un anello eterociclicile a 4-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In alcuni esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula

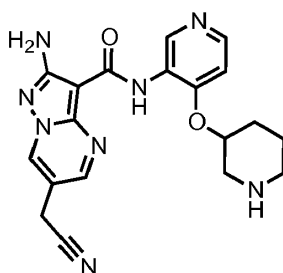
strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è -O-, J^T è piperazinile.

Nelle seguenti tabelle tutti gli esempi che non hanno un sostituyente piperidinile in posizione 4 dell'anello della piridia sono forniti come esempi di riferimento. Sarà apprezzato dai tecnici del ramo che i composti della presente invenzione possono essere rappresentati in varie forme tautomeriche.

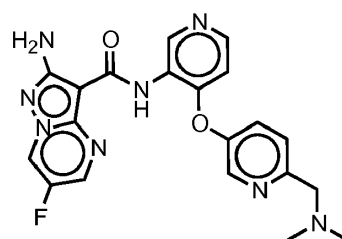
Tabella 1



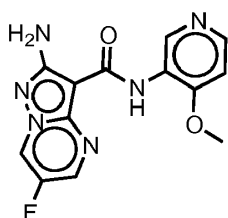
I-O-1



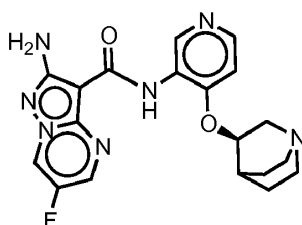
I-O-2



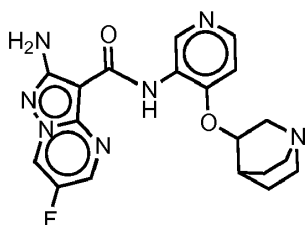
I-O-3



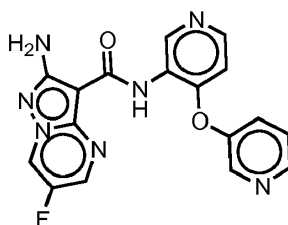
I-O-4



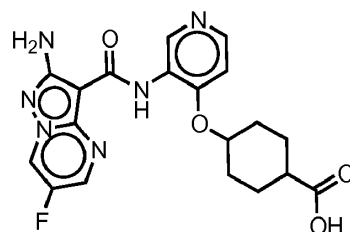
I-O-5



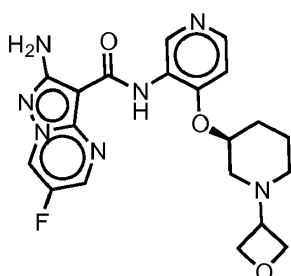
I-O-6



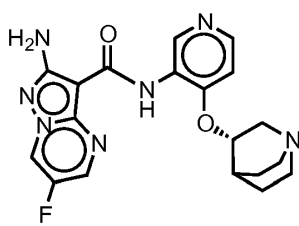
I-O-7



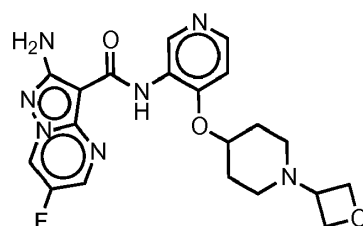
I-O-8



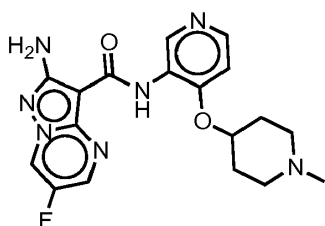
I-O-9



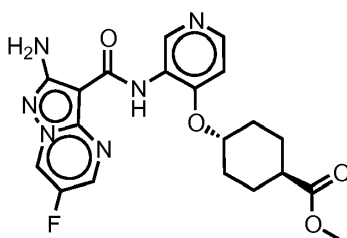
I-O-10



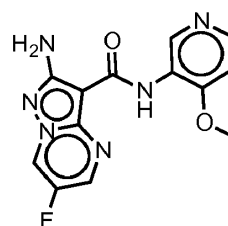
I-O-11



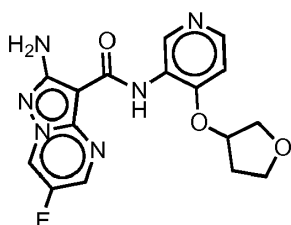
I-O-12



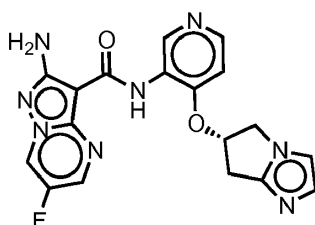
I-O-13



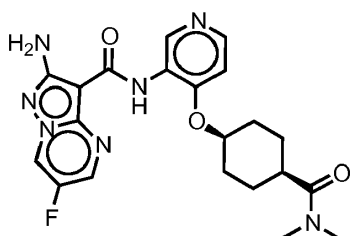
I-O-14



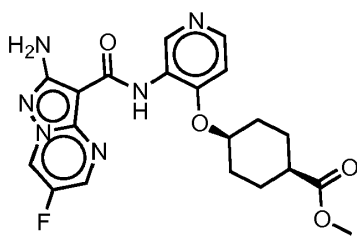
I-O-15



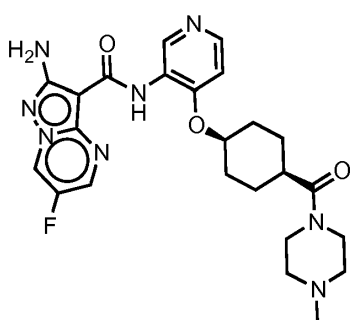
I-O-16



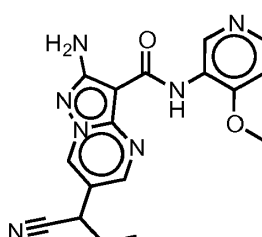
I-O-17



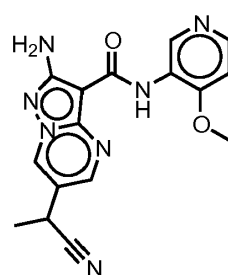
I-O-18



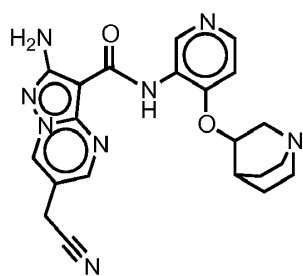
I-O-19



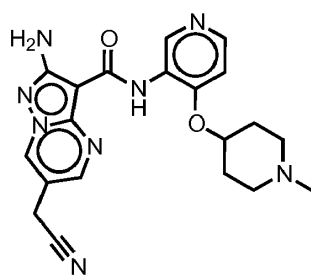
I-O-20



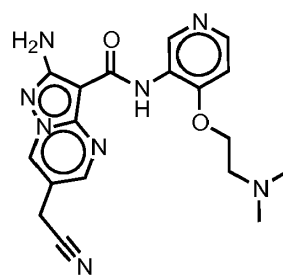
I-O-21



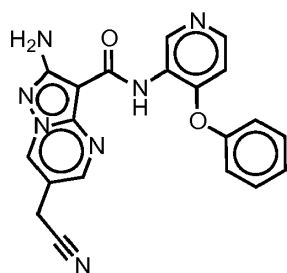
I-O-22



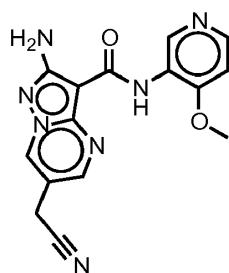
I-O-23



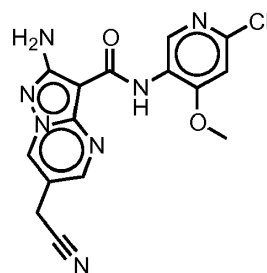
I-O-24



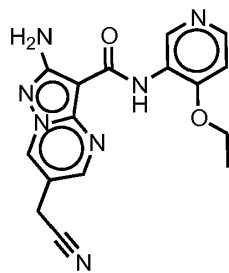
I-O-25



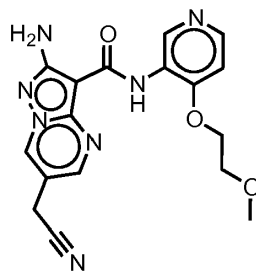
I-O-26



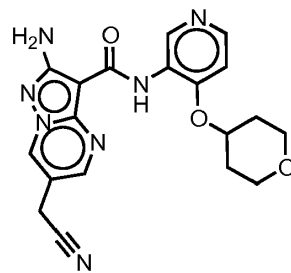
I-O-27



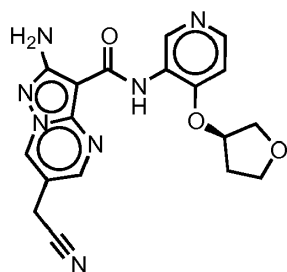
I-O-28



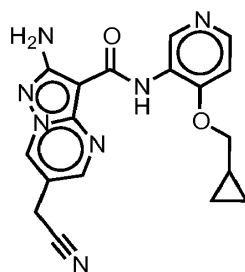
I-O-29



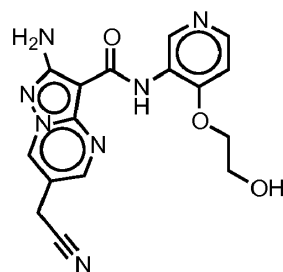
I-O-30



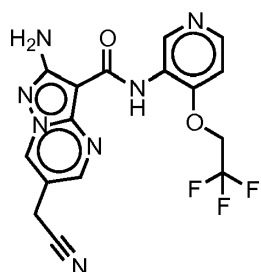
I-O-31



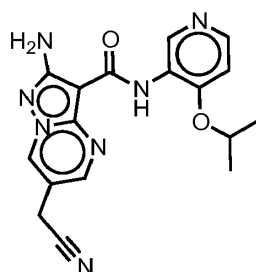
I-O-32



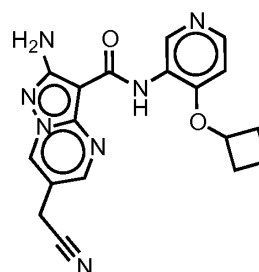
I-O-33



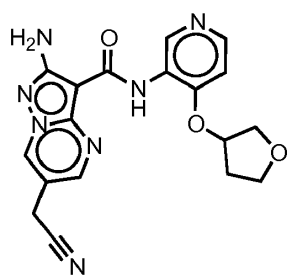
I-O-34



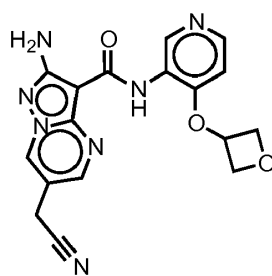
I-O-35



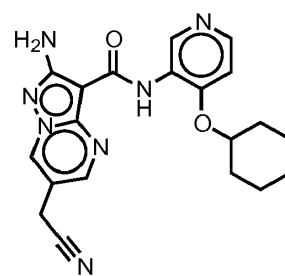
I-O-36



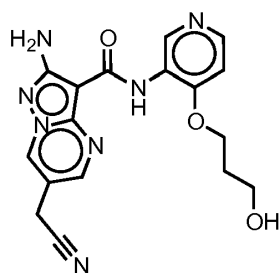
I-O-37



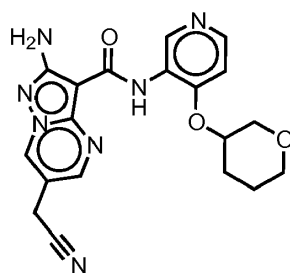
I-O-38



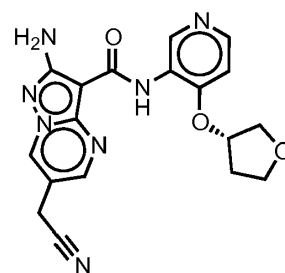
I-O-39



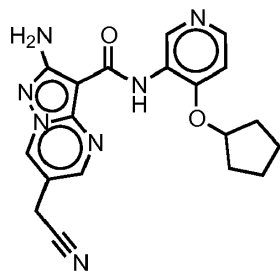
I-O-40



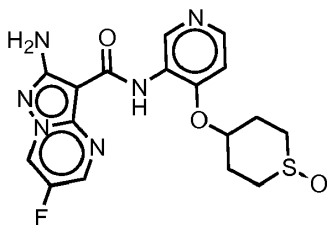
I-O-41



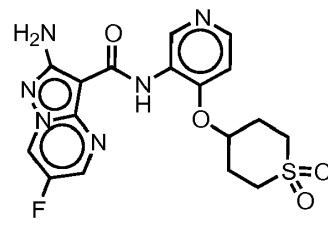
I-O-42



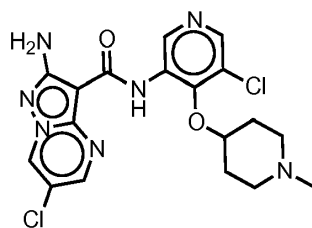
I-O-43



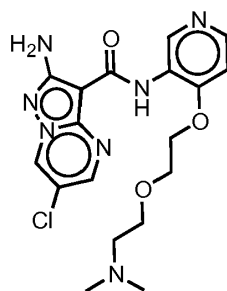
I-O-44



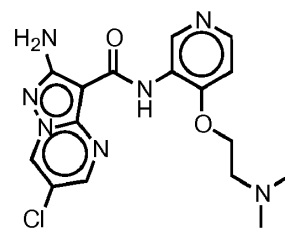
I-O-45



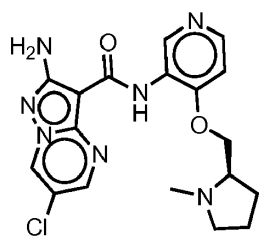
I-O-46



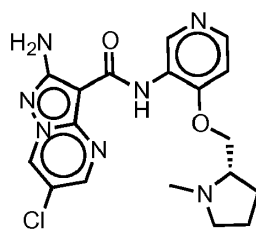
I-O-47



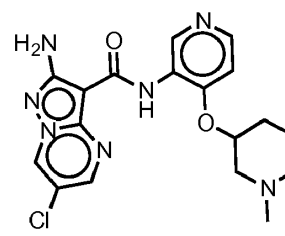
I-O-48



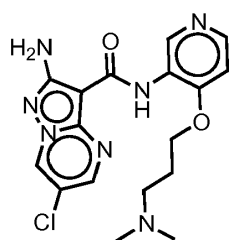
I-O-49



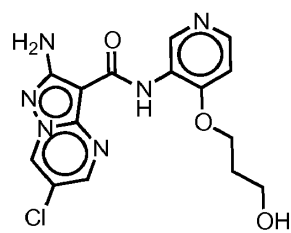
I-O-50



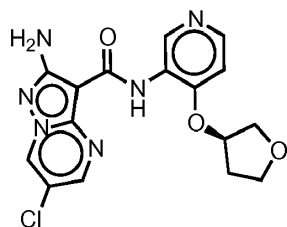
I-O-51



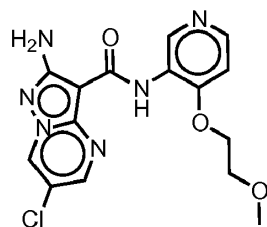
I-O-52



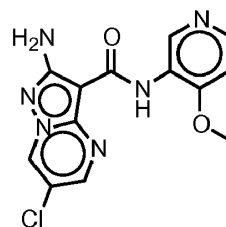
I-O-53



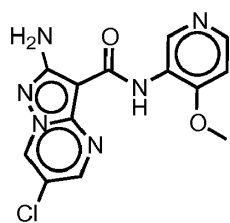
I-O-54



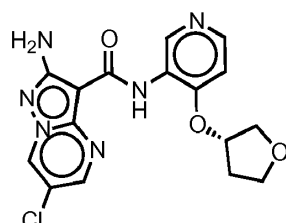
I-O-55



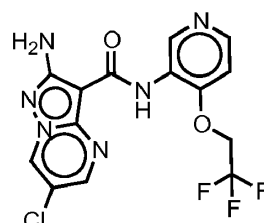
I-O-56



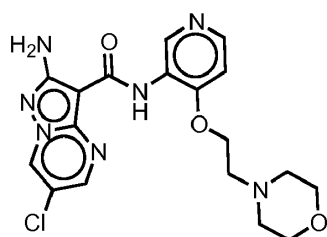
I-O-57



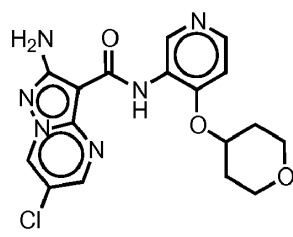
I-O-58



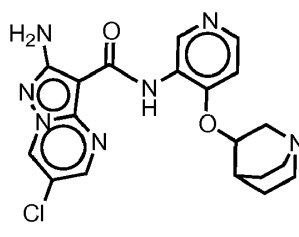
I-O-59



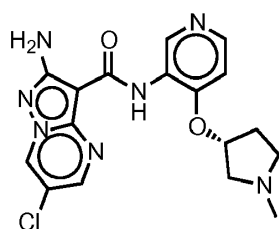
I-O-60



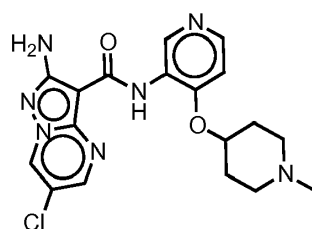
I-O-61



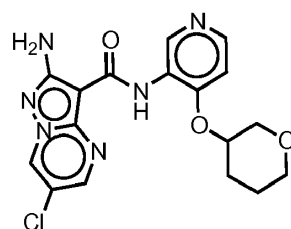
I-O-62



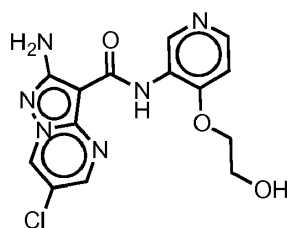
I-O-63



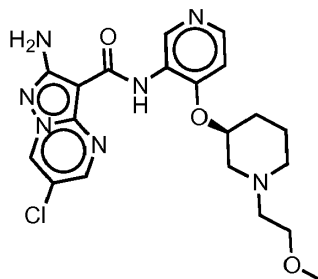
I-O-64



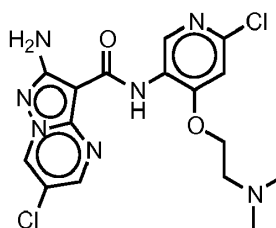
I-O-65



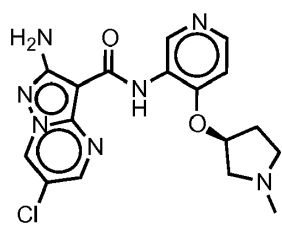
I-O-66



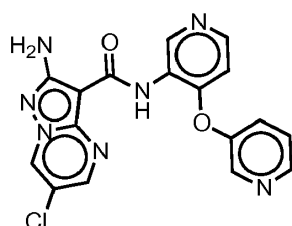
I-O-67



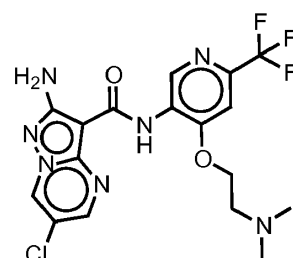
I-O-68



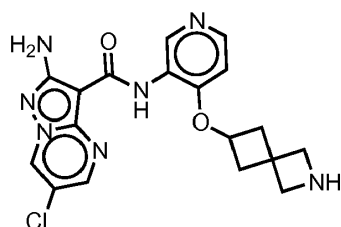
I-O-69



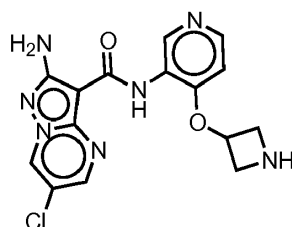
I-O-70



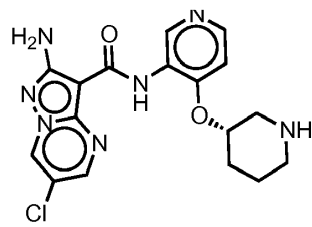
I-O-71



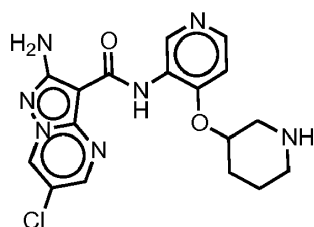
I-O-72



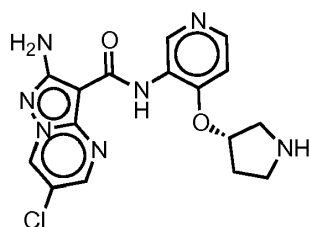
I-O-73



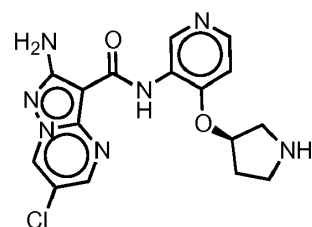
I-O-74



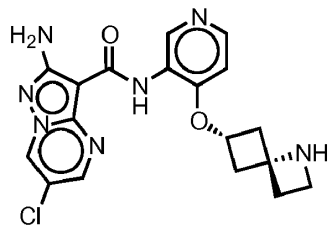
I-O-75



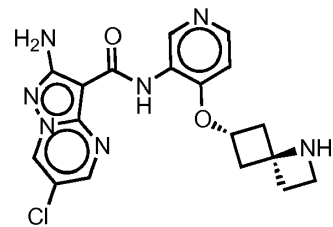
I-O-76



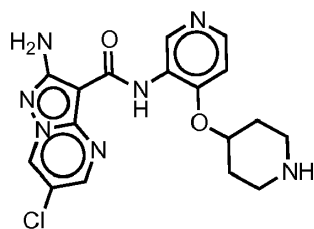
I-O-77



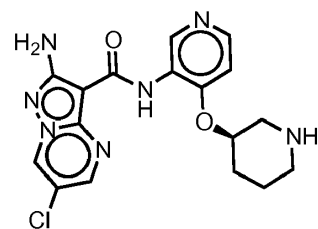
I-O-78



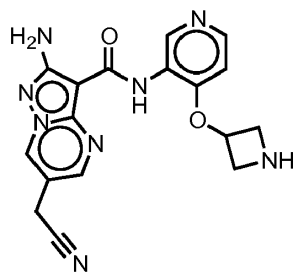
I-O-79



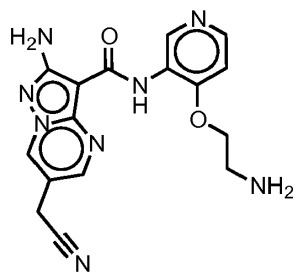
I-O-80



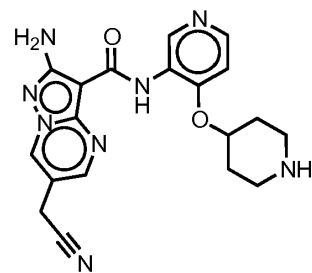
I-O-81



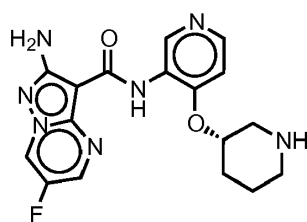
I-O-82



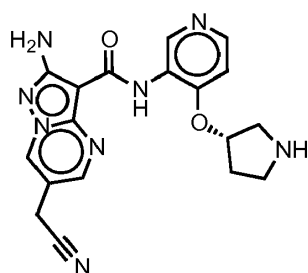
I-O-83



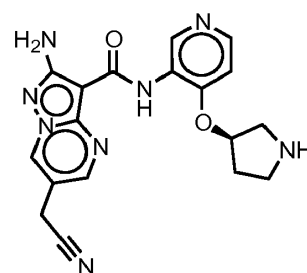
I-O-84



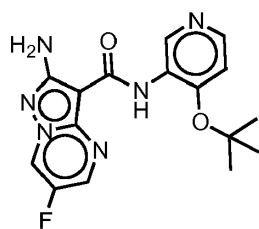
I-O-85



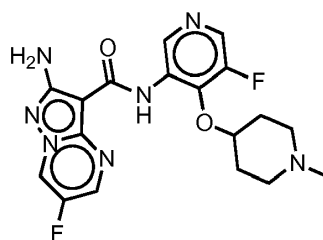
I-O-86



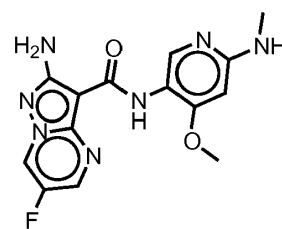
I-O-87



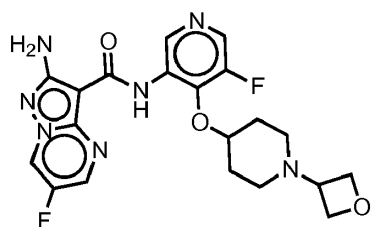
I-O-88



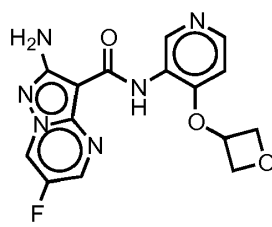
I-O-89



I-O-90

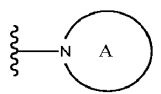


I-O-91



I-O-92.

In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R⁴ è l'Anello A, che è rappresentato dalla struttura:



In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'anello A è un anello monociclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 3-7 membri l'anello a 2-7 membri avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altre forme di realizzazione, la presente

descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è un eterociclice a 4-6 membri. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è un eterociclice a 3-7 membri. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è selezionato indipendentemente tra pirrolidinile, piperidinile, azepanile, pirazolidinile, isossazolidinile, ossazolidinile, tiazolidinile, imidazolidinile, piperazinile, morfolinile, tiomorfolinile, 1,3-ossazinanile, 1,3-tiazinanile, diidropiridinile, diidroimidazolile, 1,3-tetraidropirimidinile, diidropirimidinile, 1,4-diazepanile, 1,4-ossazepanile, 1,4-tiazepanile e aze-
tidinile. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è scelto indipendentemente tra piperidinile, piperazinile, 1,4-diazepanile, tiomorfolinile, pirrolidinile, azepanile e morfolinile. In alcune forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'anello A è selezionato indipendentemente da piper-

zinile o piperidinile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è un eteroarile a 5 membri. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'anello A è selezionato indipendentemente tra pirrolile, imidazolile, pirazolile, 1,2,3-triazolile o 1,2,4-triazolile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'anello A è scelto indipendentemente da pirazolile o imidazolile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo con 7-12 membri avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'Anello A è selezionato indipendentemente da ottaidropirrolo [1,2-a] pirazinile, 5,6,7,8-tetraidroimidazo [1,2-a] piridinile, ottaidro-1H-pirazino [1,2-a] pi-

razinile, 5,6,7,8-tetraidroimidazo [1,5-a] pirazinile, 2,5-diazabicciclo [4.1.0] o ottaidropirazino [2,1-c] [1,4] ossazinile.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è catena alifatica C_{1-8} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, o -C(O)-. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, o -C(O)-. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è selezionato indipendentemente da -O-, -C(O)-, -S(O)₂-, C_{1-4} alchile, -(C₀₋₄alchile) NH₂, -(C₀₋₄alchile)NH(C₁₋₄alchile), -(C₀₋₄alchile)N(C₁₋₄alchile)₂, -(C₀₋₄alchil)OH, -(C₀₋₄alchile)O(C₁₋₄alchile), -C(O)OH, -S(O)₂N(C₁₋₃alchile)-, -C(O)(C₁₋₄alchile)-, -(O)C(C₁₋₄alchile)N(C₁₋₂alchile)₂ oppure -C(O)O(C₁₋₄alchile). In alcune forme di realizzazione, la presente descrizio-

ne è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è selezionato indipendentemente da $-C(O)-$, C_{1-4} alchile, $-(C_{0-4}$ alchile) NH_2 , $-(C_{0-4}$ alchile) $NH(C_{1-4}$ alchile), $-(C_{0-4}$ alchile) $N(C_{1-4}$ alchile) $_2$, $-(C_{0-4}$ alchil) OH , $-(C_{0-4}$ alchile) $O(C_{1-4}$ alchile), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alchile). In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è C_{1-4} alchile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è c_{1-4} alchile, $-O-$ o $-C(O)-$.

In uno o più esempi, quando R^4 è Anello A, J^Q è Q^2 .

In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è un eterocicclile o carbocicclile a 3-7 membri; l'eterocicclile avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altri esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è selezionato indipendentemente da ossoetanile, tetraidropiranile, tetraidrofuranile, ciclopropile, azetidini, pirrolidinile, piperazinile, ciclobutile, tiomorfolinile o mor-

folinile. In ancora altri esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è selezionato indipendentemente da ossoetanile, tetraidropiraniile o tetraidrofuranile. In alcuni esempi, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è ossoetanile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo a 7-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è un anello biciclico aromatico, o completamente saturo, parzialmente insaturo con 8-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, Q^2 è selezionato indipendentemente tra 5,6,7,8-tetraidroimidazo [1,5-a] pirazinile o 5,6,7,8-tetraidroimidazo [1,2-a] pirazinile.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui due occorrenze di J^Q , insieme all'anello A, formano un sistema ad anello a ponte.

In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^Q è =O.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^R è un eterocicclile a 3-6 membri avente 1-3 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^R è selezionato indipendentemente da ossoetanile, piperadinile, azetidininile, piperazinile, pirrolidinile o morfolinile. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^R è un piperazinile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula

strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^R è selezionato indipendentemente da alogeno, =O, -OH, C_{1-4} alchile, $-(C_{0-4}$ alchile) $N(C_{1-4}$ alchile) $_2$, o $-(C_{0-4}$ alchile) $O(C_{1-4}$ alchile).

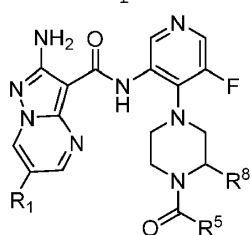
In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è l'Anello A, due occorrenze di J^R sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono unite, formano un anello aromatico o non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello A, J^R è selezionato indipendentemente da ossoetanile o azetidinale.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui due occorrenze di J^R , insieme all'anello A, formano un sistema ad anello a ponte.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui J^T è un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altre forme di realizza-

zione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui J^T è ossoetanile. In un'altra forma di realizzazione, J^T è una C_{1-6} alifatico. In un'altra forma di realizzazione, J^T è metile.

Un altro aspetto della presente descrizione fornisce un composto di formula I-A-1:



I-A-1 ;

in cui:

R^5 è selezionato da C_{1-4} alifatico, un cicloalchile a 3-6 membri o un eterocicclile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno o zolfo;

R^8 è selezionato da H o C_{1-3} alchile; o

R^5 e R^8 , presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello non aromatico a 5-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^1 in formula I-A-1 è fluoro.

In un altro esempio, la presente descrizione è un

composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è C_{1-4} alifatico. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è selezionato indipendentemente da metile o etile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è un cicloalchile a 3-6 membri. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è ciclopropile.

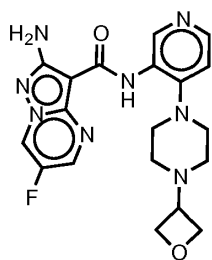
In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è un eterociclile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno o zolfo. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 è tetraidrofuranile o ossoetanile.

In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui R^5 e R^8 , presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello non aromatico a 5-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti da ossigeno, azoto o zolfo. In un'altra forma di realizza-

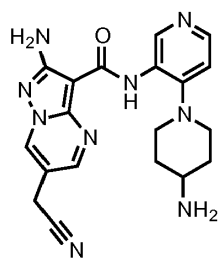
zione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui l'anello formato da R⁵ e R⁸ è un anello a cinque membri. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-A-1, in cui l'anello formato da R⁵ e R⁸ è un anello a sei membri.

In un altro esempio, i composti di formula I, I, e I-A-1 di questa descrizione sono rappresentati nella Tabella 2.

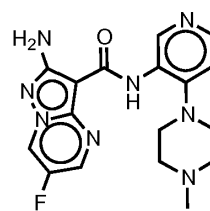
Tabella 2



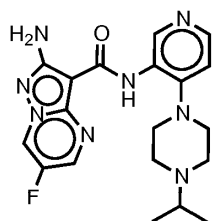
I-N-1



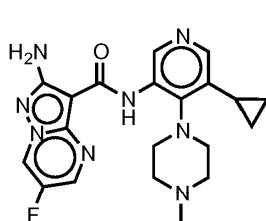
I-N-2



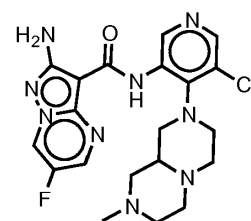
I-N-3



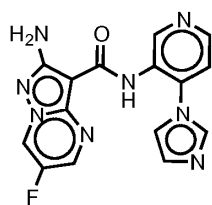
I-N-4



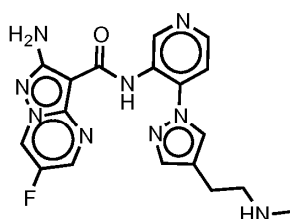
I-N-5



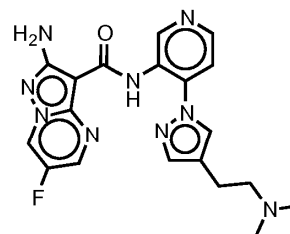
I-N-6



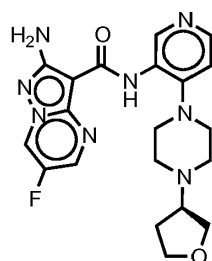
I-N-7



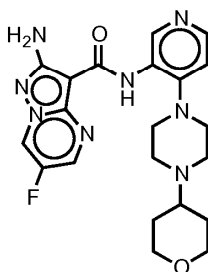
I-N-8



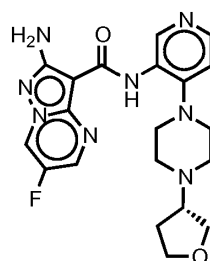
I-N-9



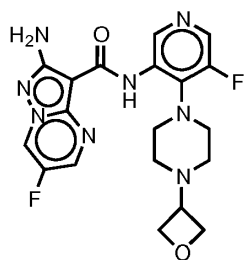
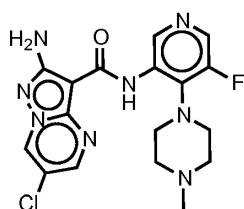
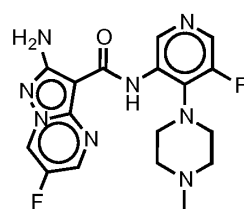
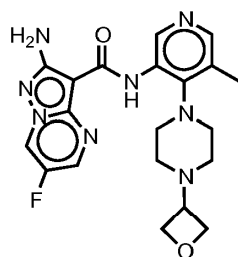
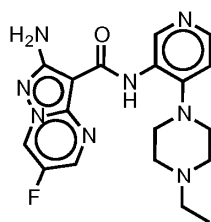
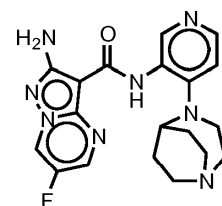
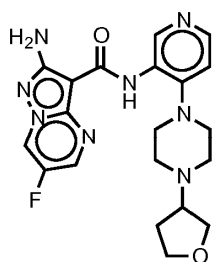
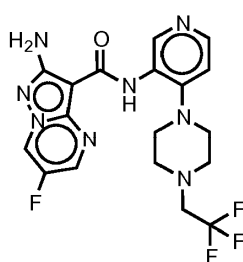
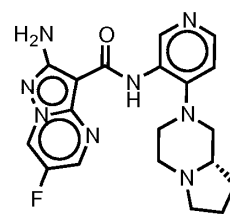
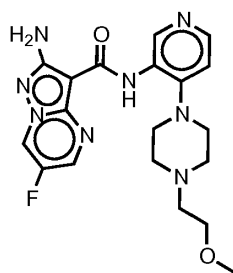
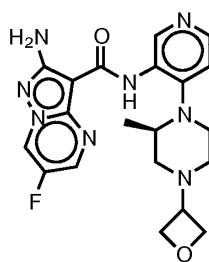
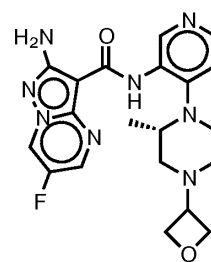
I-N-10

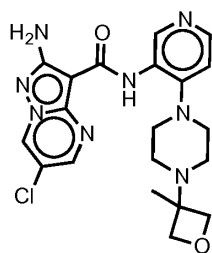
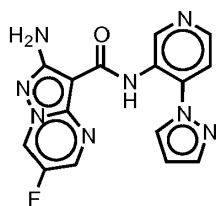
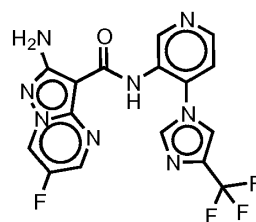
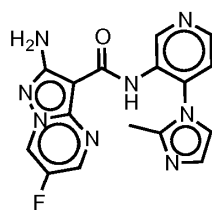
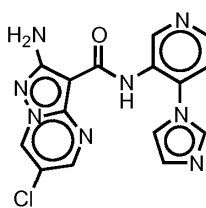
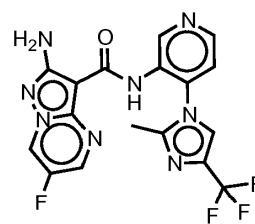
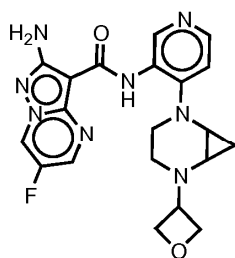
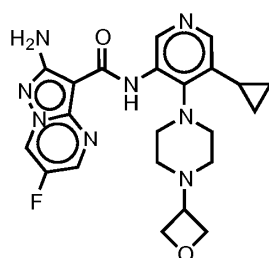
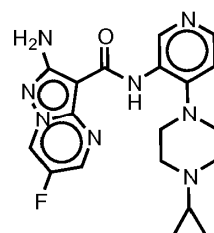
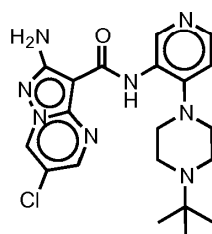
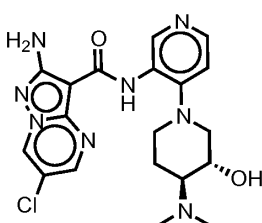
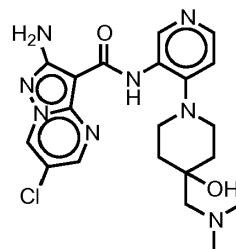


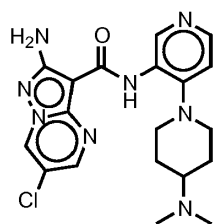
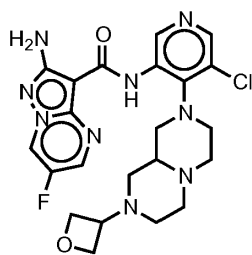
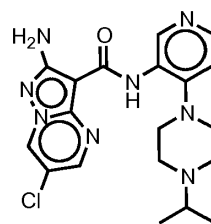
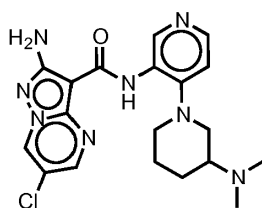
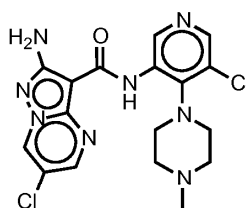
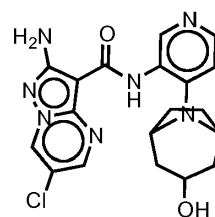
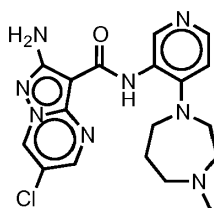
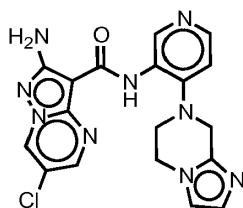
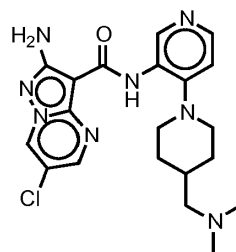
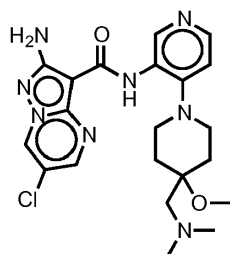
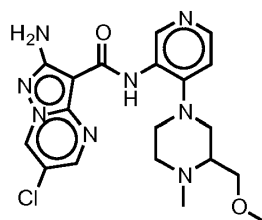
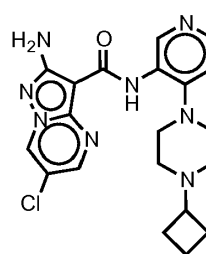
I-N-11

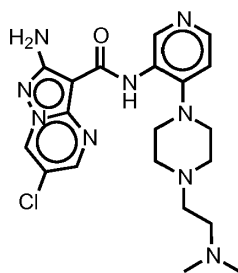
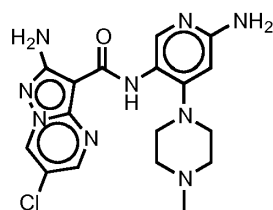
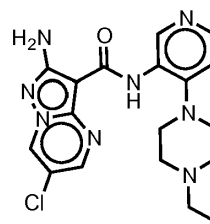
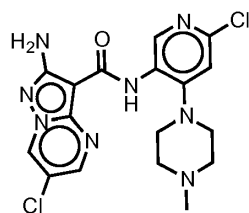
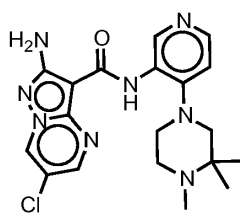
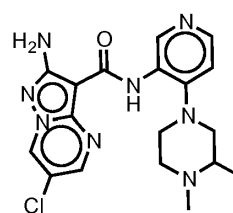
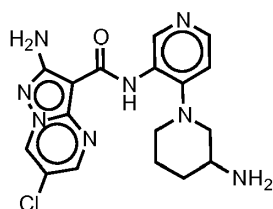
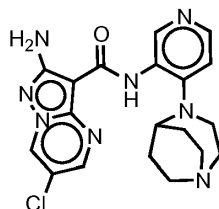
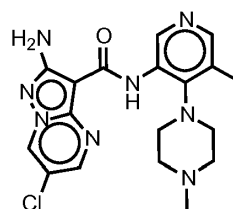
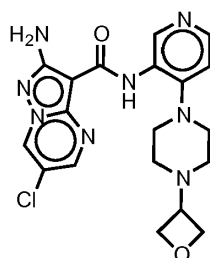
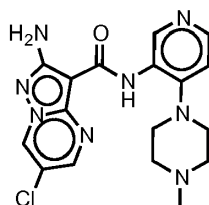
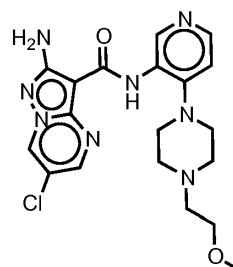


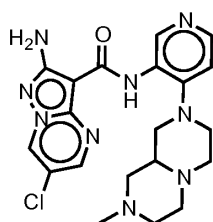
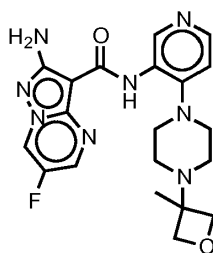
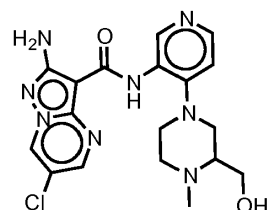
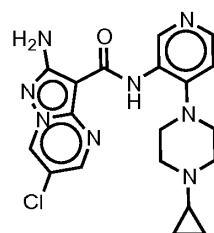
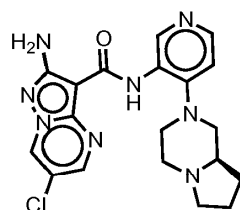
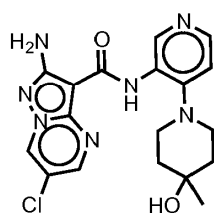
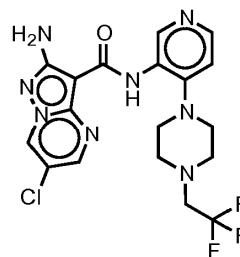
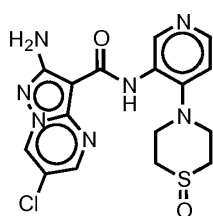
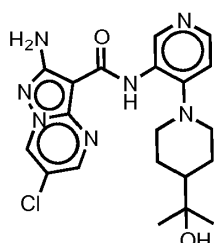
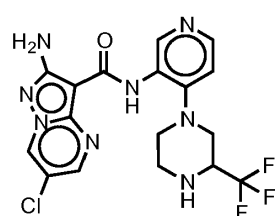
I-N-12

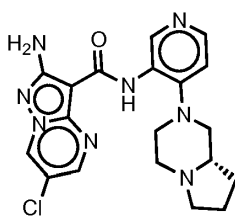
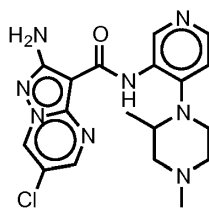
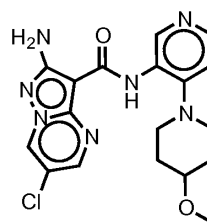
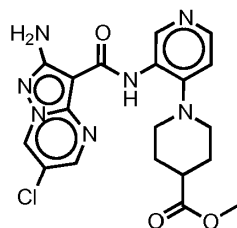
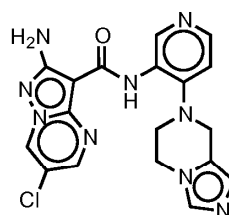
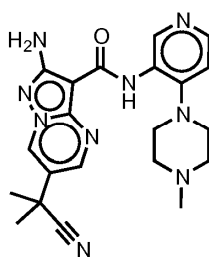
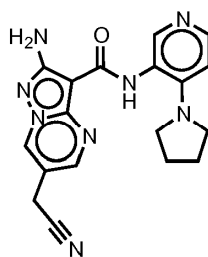
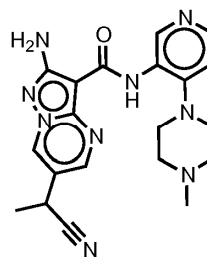
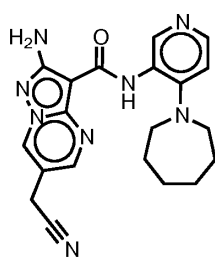
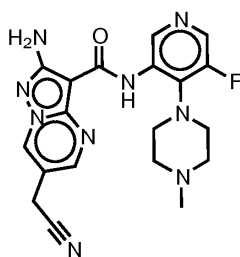
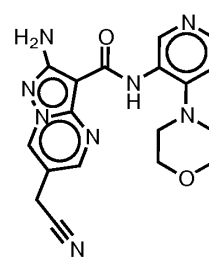
**I-N-13****I-N-14****I-N-15****I-N-16****I-N-17****I-N-18****I-N-19****I-N-20****I-N-21****I-N-22****I-N-23****I-N-24**

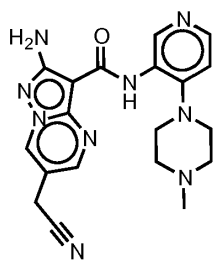
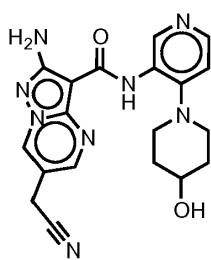
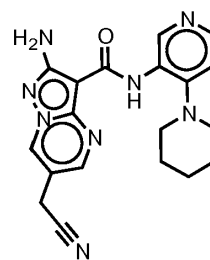
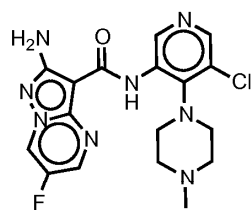
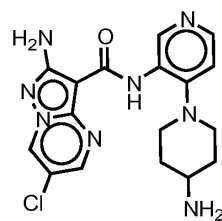
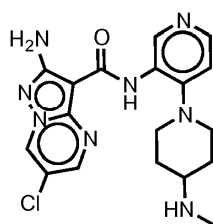
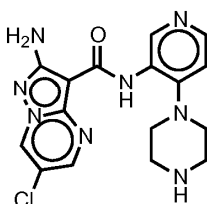
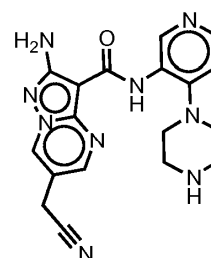
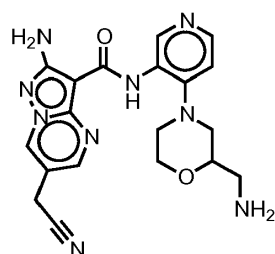
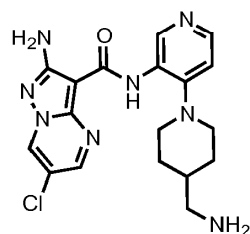
**I-N-25****I-N-26****I-N-27****I-N-28****I-N-29****I-N-30****I-N-31****I-N-32****I-N-33****I-N-34****I-N-35****I-N-36**

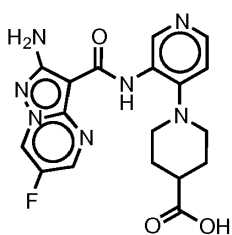
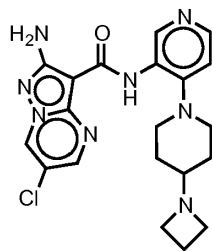
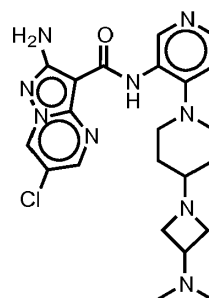
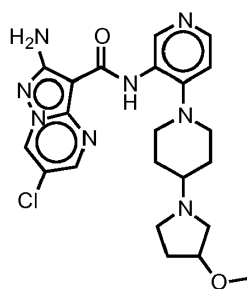
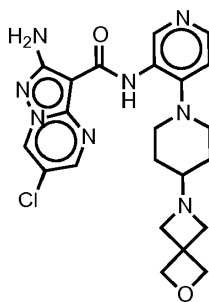
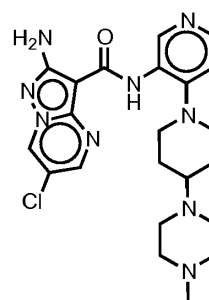
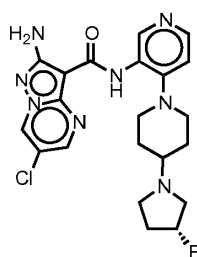
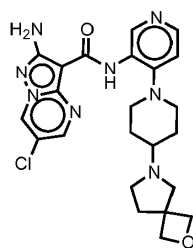
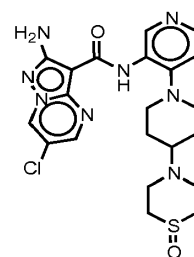
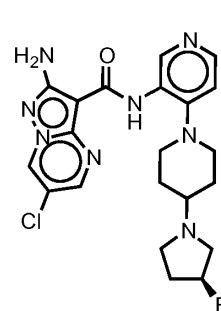
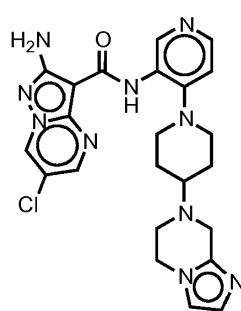
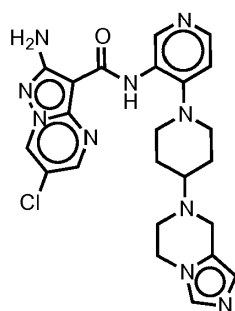
**I-N-37****I-N-38****I-N-39****I-N-40****I-N-41****I-N-42****I-N-43****I-N-44****I-N-45****I-N-46****I-N-47****I-N-48**

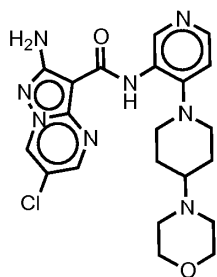
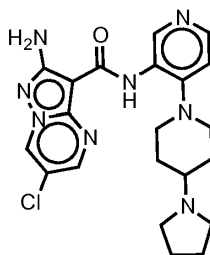
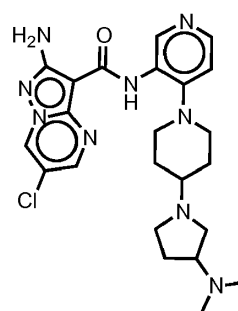
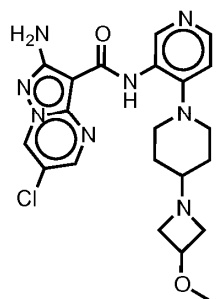
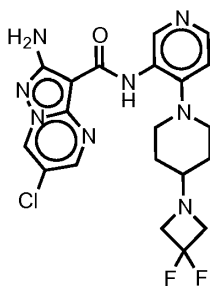
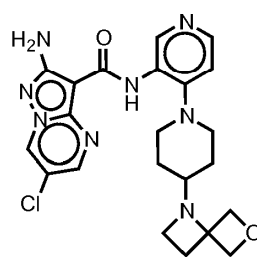
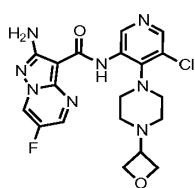
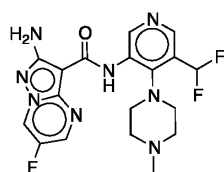
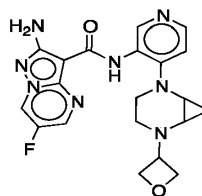
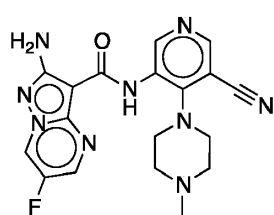
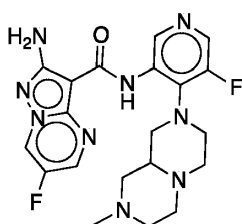
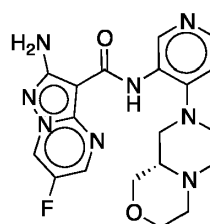
**I-N-49****I-N-50****I-N-51****I-N-52****I-N-53****I-N-54****I-N-55****I-N-56****I-N-57****I-N-58****I-N-59****I-N-60**

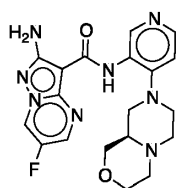
**I-N-61****I-N-62****I-N-63****I-N-64****I-N-65****I-N-66****I-N-67****I-N-68****I-N-69****I-N-70**

**I-N-71****I-N-72****I-N-73****I-N-74****I-N-75****I-N-76****I-N-77****I-N-78****I-N-79****I-N-80****I-N-81**

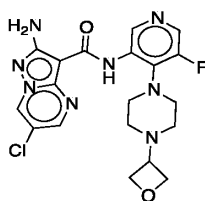
**I-N-82****I-N-83****I-N-84****I-N-85****I-N-86****I-N-87****I-N-88****I-N-89****I-N-90****I-N-91**

**I-N-92****I-N-93****I-N-94****I-N-95****I-N-96****I-N-97****I-N-98****I-N-99****I-N-100**

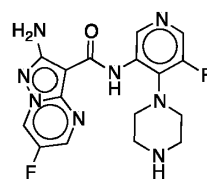
I-N-101**I-N-102****I-N-103****I-N-104****I-N-105****I-N-106****I-N-107****I-N-108****I-N-109****I-N-110****I-N-111****I-N-112****I-N-113****I-N-114****I-N-115**



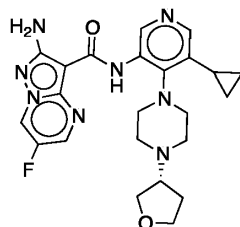
I-N-116



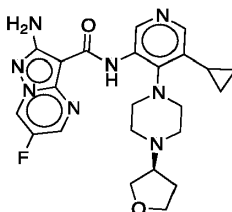
I-N-117



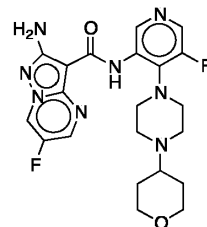
I-N-118



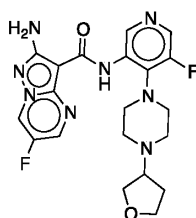
I-N-119



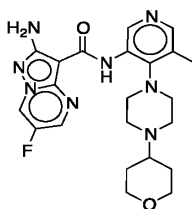
I-N-120



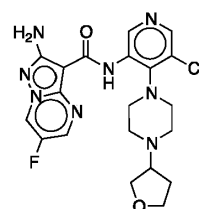
I-N-121



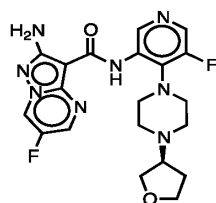
I-N-122



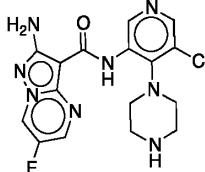
I-N-123



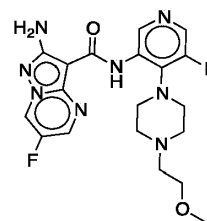
I-N-124



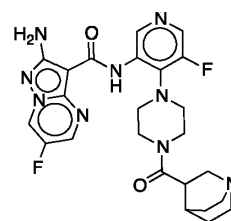
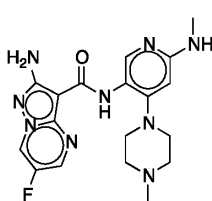
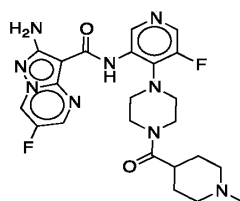
I-N-125



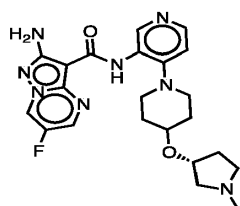
I-N-126



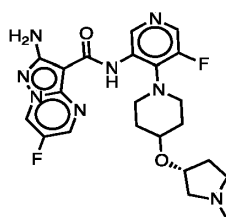
I-N-127



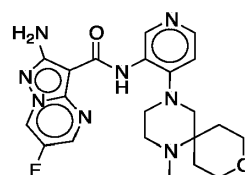
I-N-128



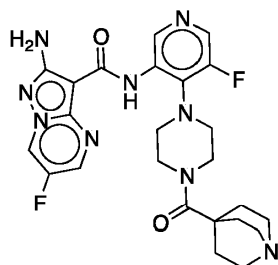
I-N-129



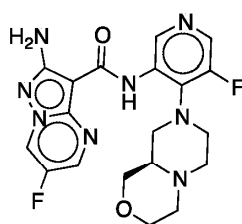
I-N-130



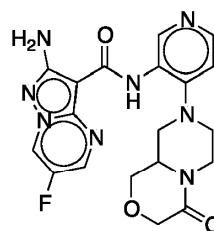
I-N-131



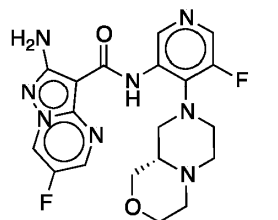
I-N-132



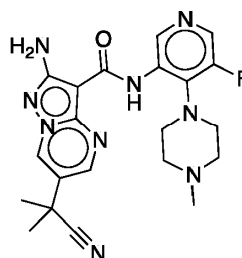
I-N-133



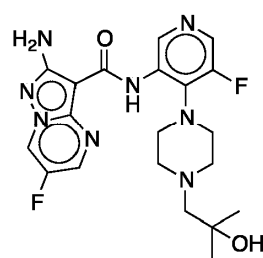
I-N-134



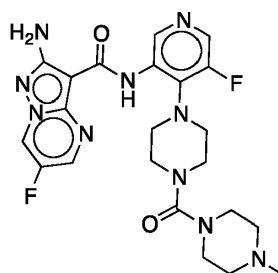
I-N-135



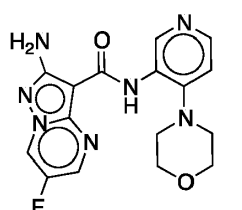
I-N-136



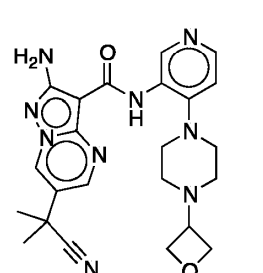
I-N-137



I-N-138



I-N-139



I-N-140

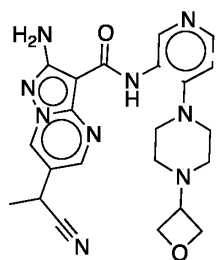


I-N-141

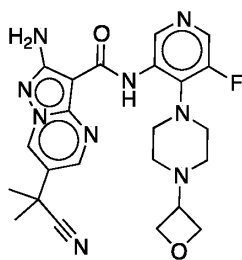


I-N-142

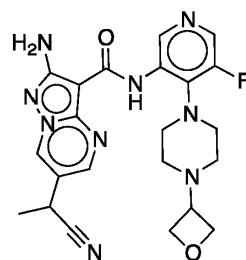




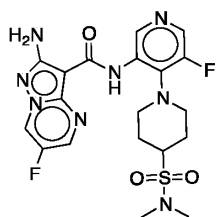
I-N-143



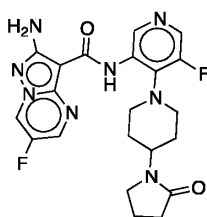
I-N-144



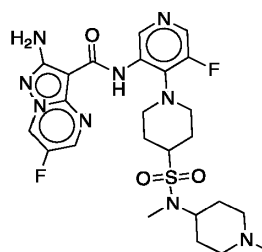
I-N-145



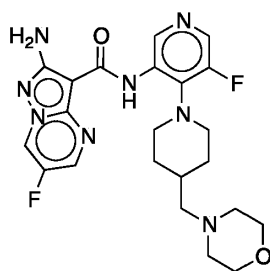
I-N-146



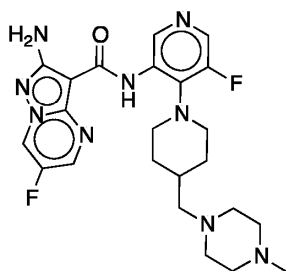
I-N-147



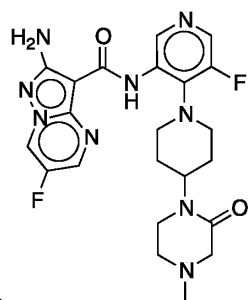
I-N-148



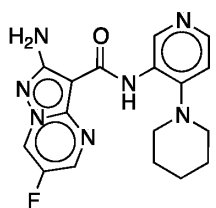
I-N-149



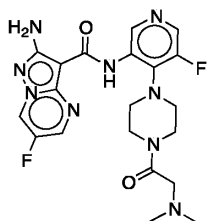
I-N-150



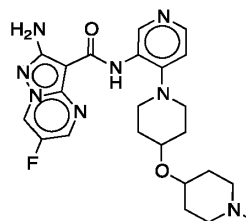
I-N-151



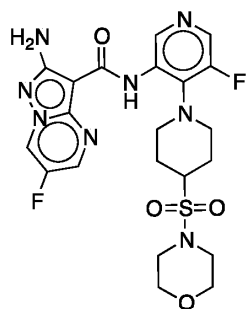
I-N-152



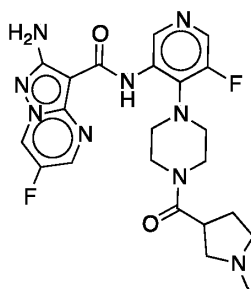
I-N-153



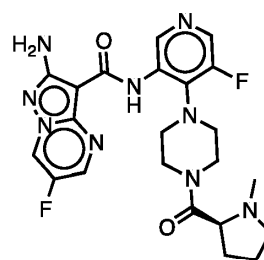
I-N-154



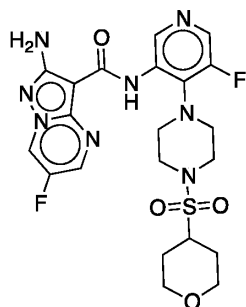
I-N-155



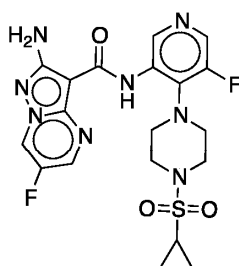
I-N-156



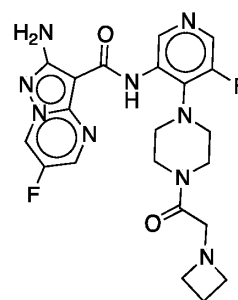
I-N-157



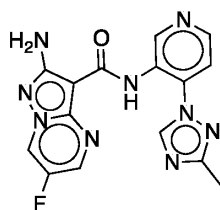
I-N-158



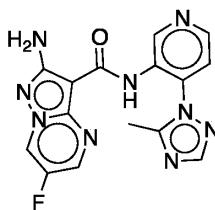
I-N-159



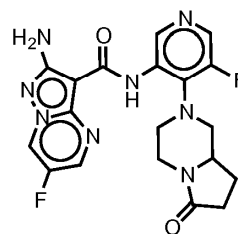
I-N-160



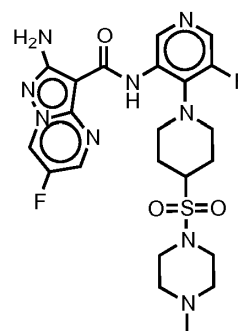
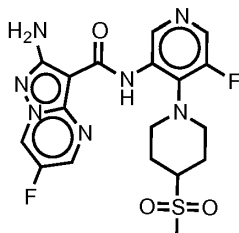
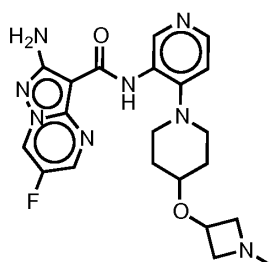
I-N-161

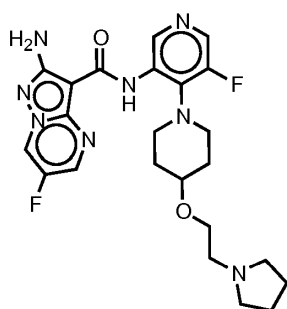
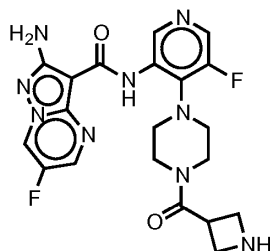
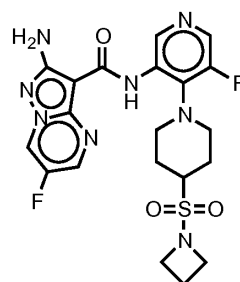
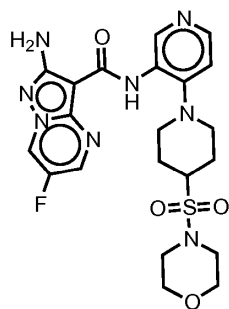
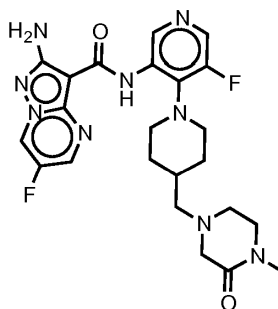
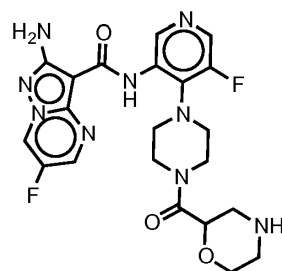
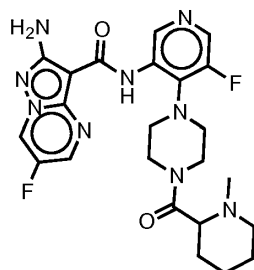
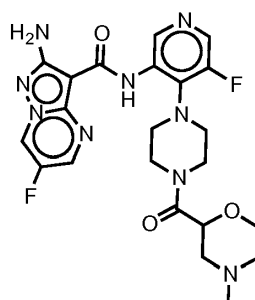
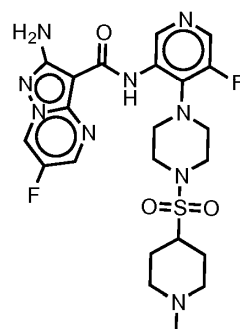
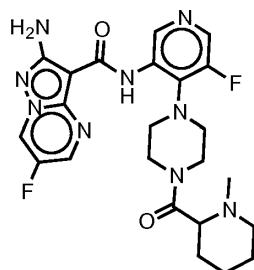
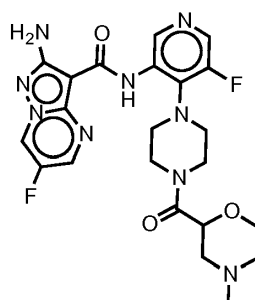
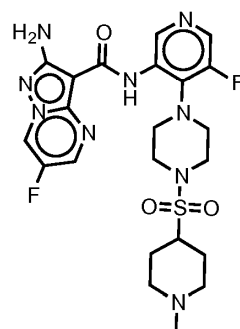


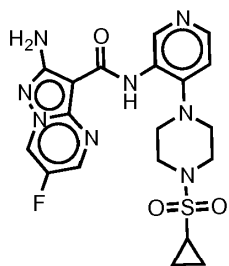
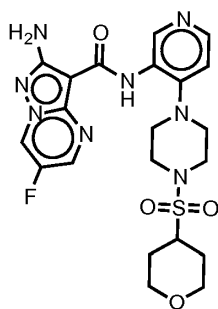
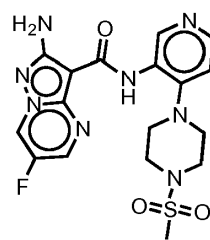
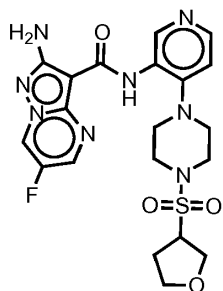
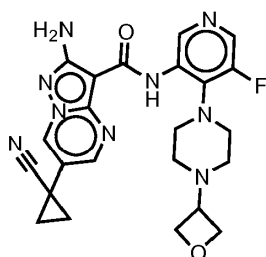
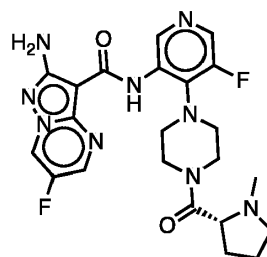
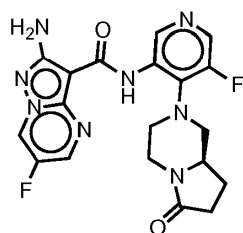
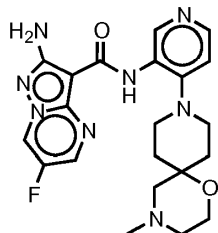
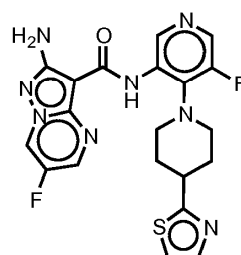
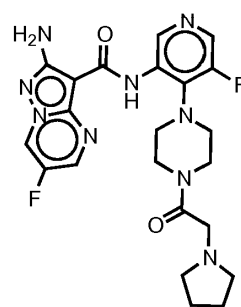
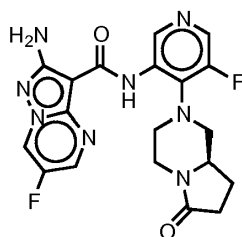
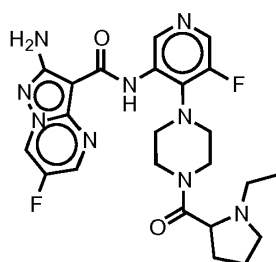
I-N-162



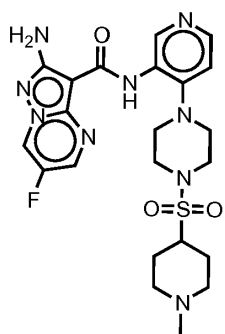
I-N-163



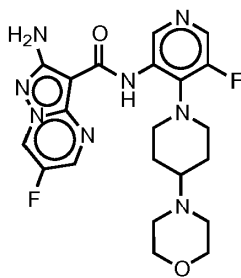
I-N-164**I-N-165****I-N-166****I-N-167****I-N-168****I-N-169****I-N-170****I-N-171****I-N-172****I-N-173****I-N-174****I-N-175**

**I-N-176****I-N-177****I-N-178****I-N-179****I-N-180****I-N-181****I-N-182****I-N-183****I-N-184**

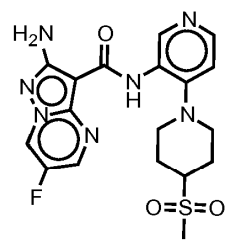
I-N-185



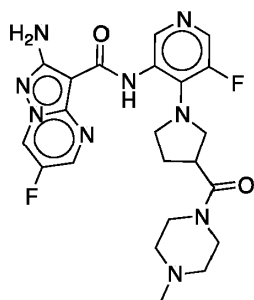
I-N-186



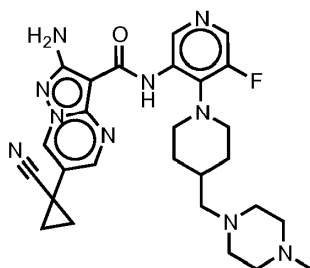
I-N-187



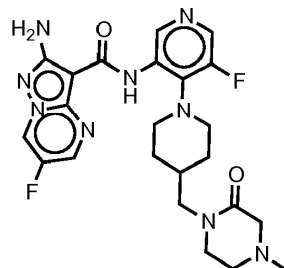
I-N-188



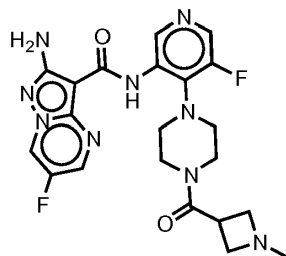
I-N-189



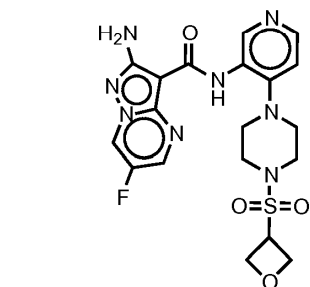
I-N-190



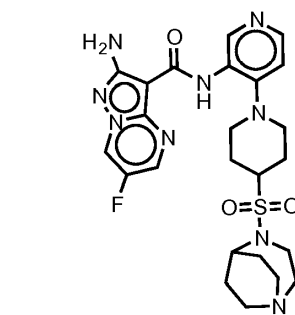
I-N-191



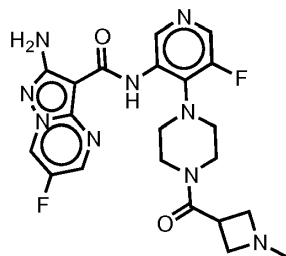
I-N-192



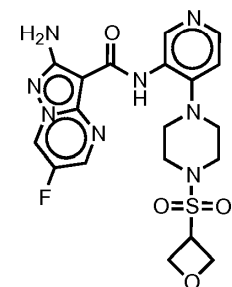
I-N-193



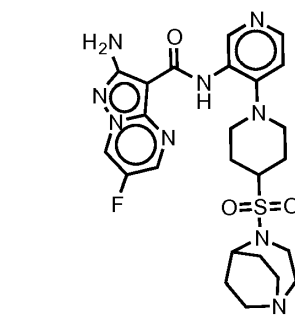
I-N-194

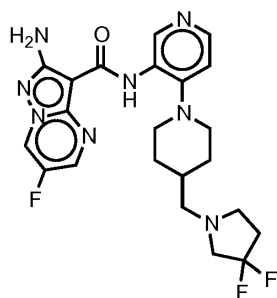
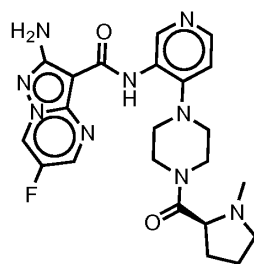
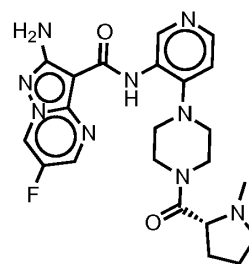
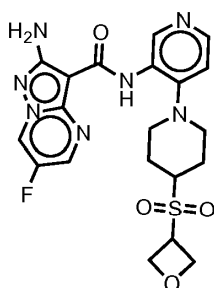
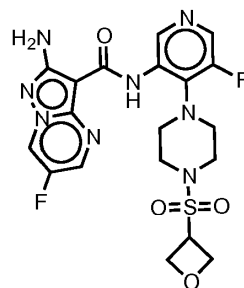
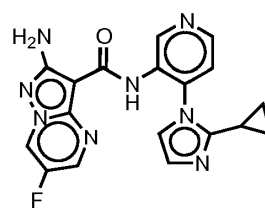
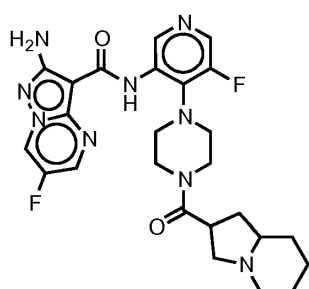
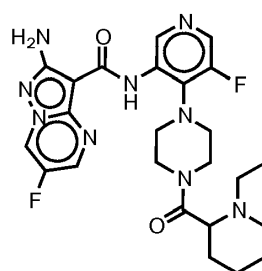
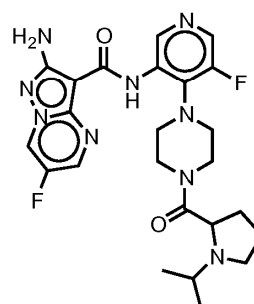


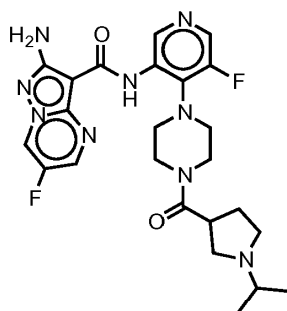
I-N-195



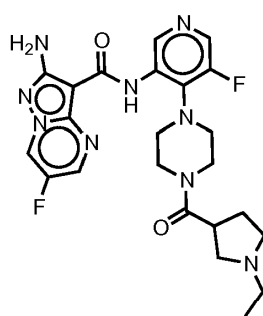
I-N-196



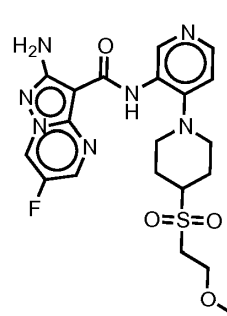
**I-N-197****I-N-198****I-N-199****I-N-200****I-N-201****I-N-202****I-N-203****I-N-204****I-N-205**



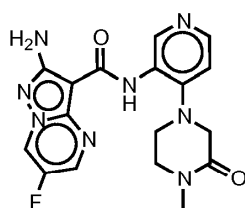
I-N-206



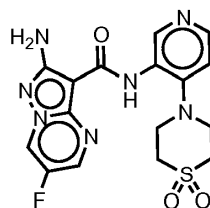
I-N-207



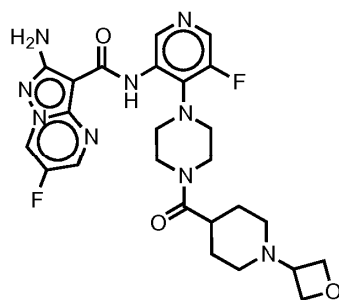
I-N-208



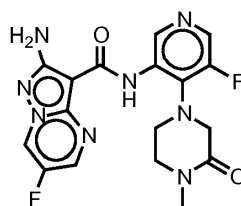
I-N-209



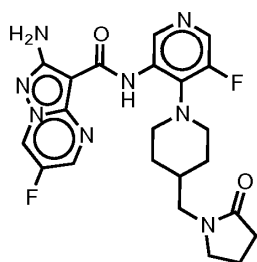
I-N-210



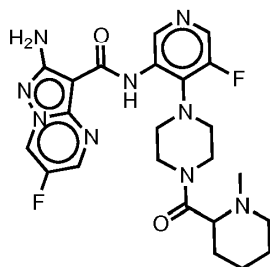
I-N-211



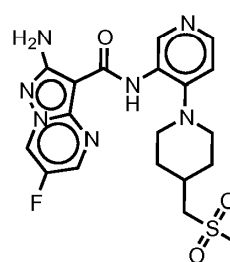
I-N-212



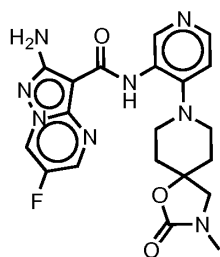
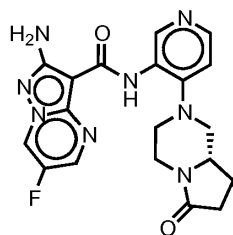
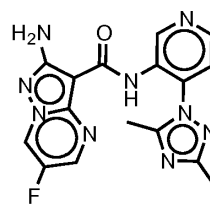
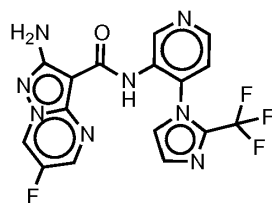
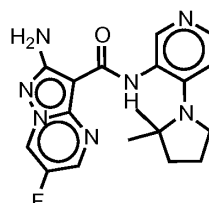
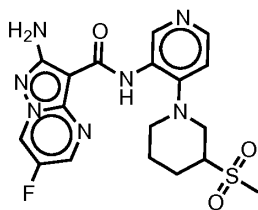
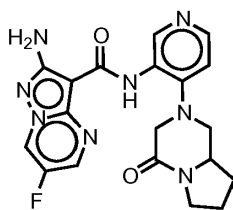
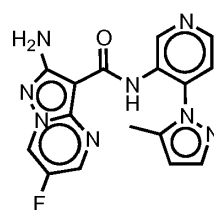
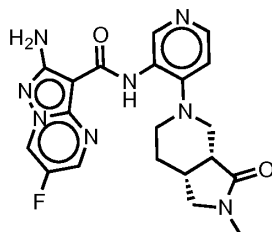
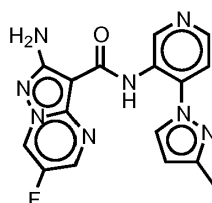
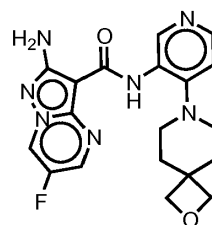
I-N-213

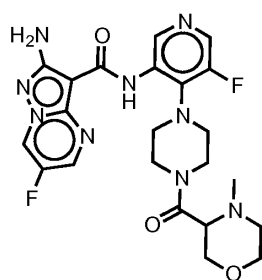
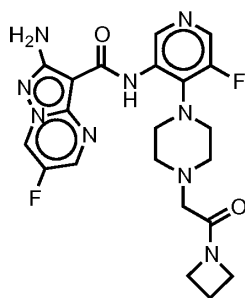
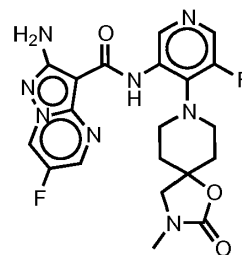
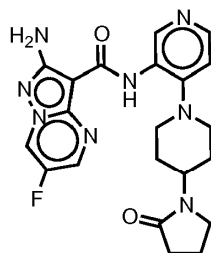
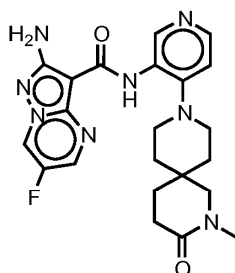
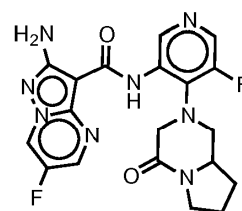
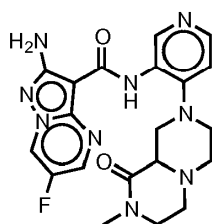
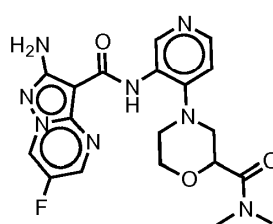
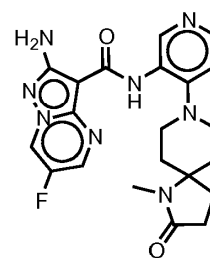
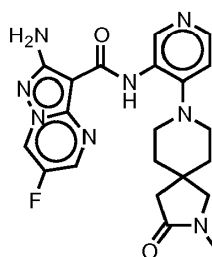
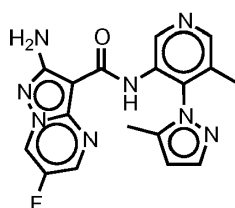
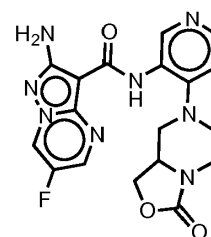


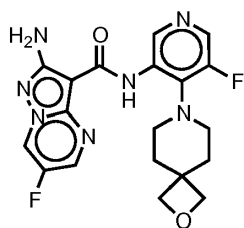
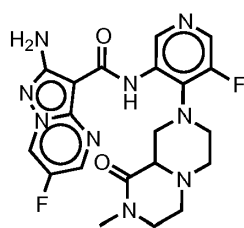
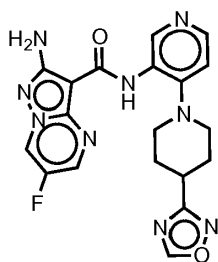
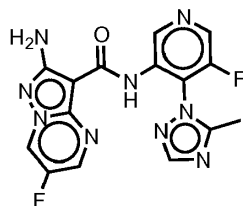
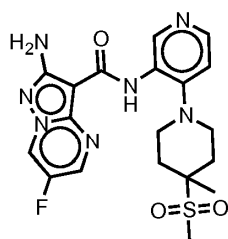
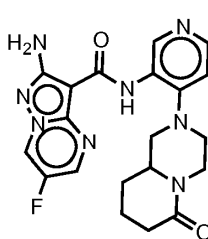
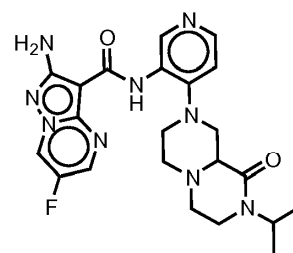
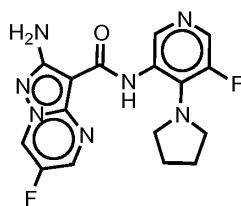
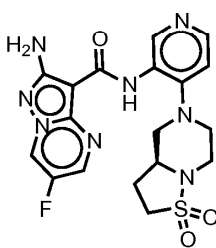
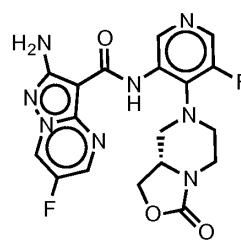
I-N-214

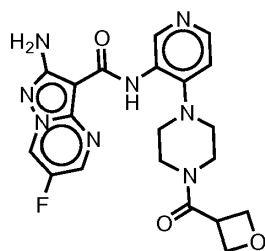
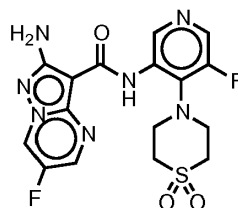
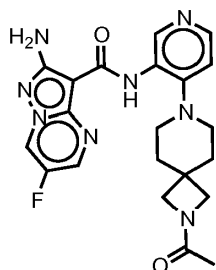
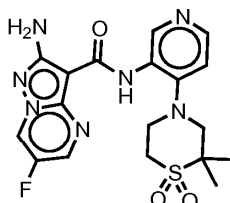
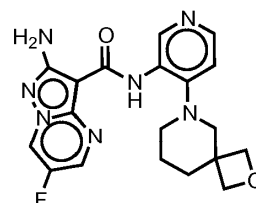
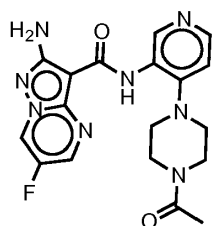
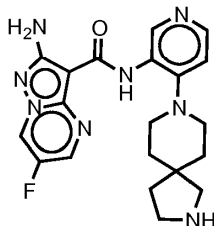
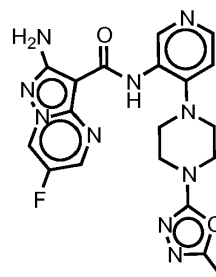
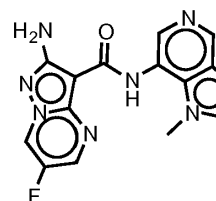
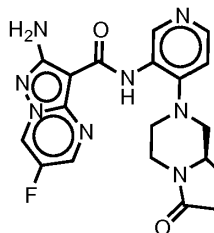
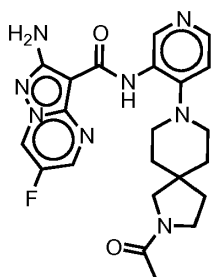


I-N-215

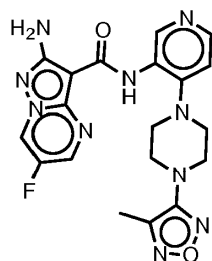
**I-N-216****I-N-217****I-N-218****I-N-219****I-N-220****I-N-221****I-N-222****I-N-223****I-N-224****I-N-225****I-N-226**

**I-N-227****I-N-228****I-N-229****I-N-230****I-N-231****I-N-232****I-N-233****I-N-234****I-N-235****I-N-236****I-N-237****I-N-238**

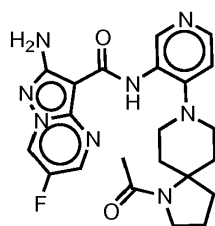
**I-N-239****I-N-240****I-N-241****I-N-242****I-N-243****I-N-244****I-N-245****I-N-246****I-N-247****I-N-248**

**I-N-249****I-N-250****I-N-251****I-N-252****I-N-253****I-N-254****I-N-255****I-N-256**

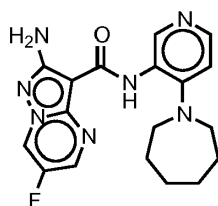
I-N-257



I-N-260

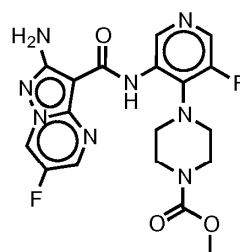


I-N-262

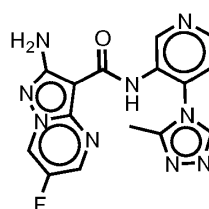


I-N-264

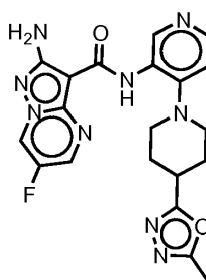
I-N-258



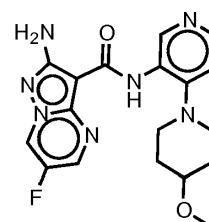
I-N-261



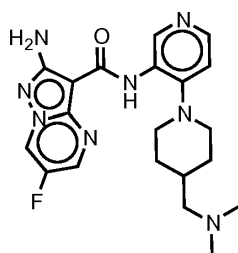
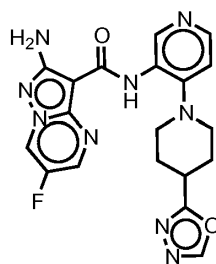
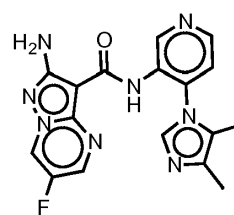
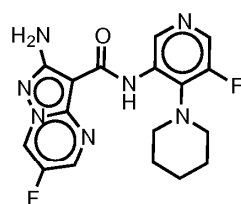
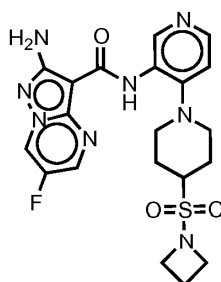
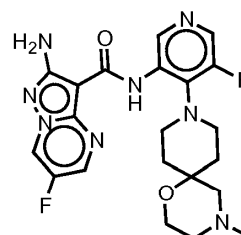
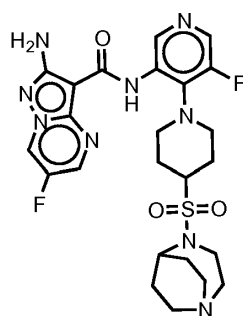
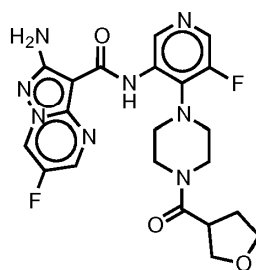
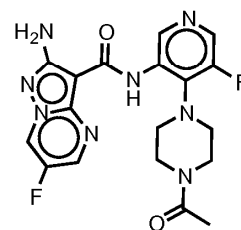
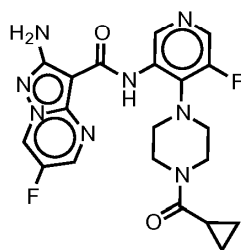
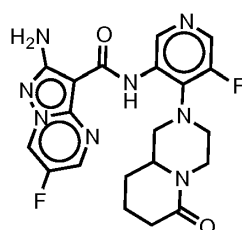
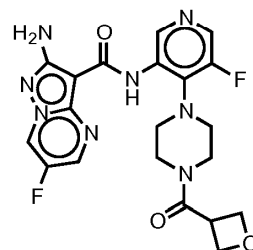
I-N-263

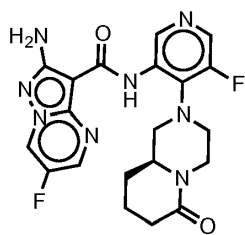
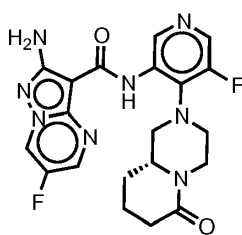
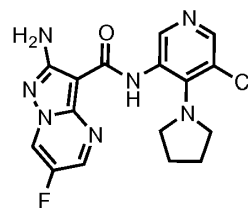
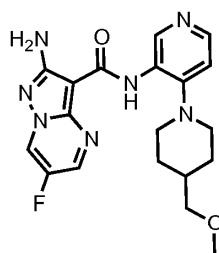
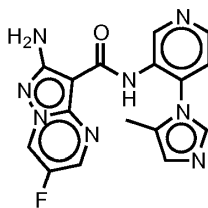
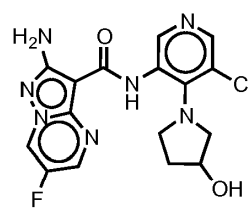
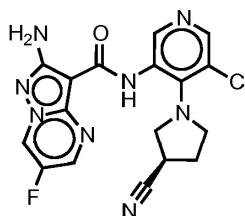
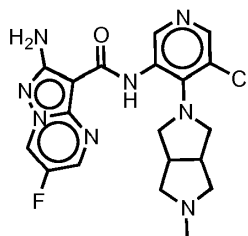
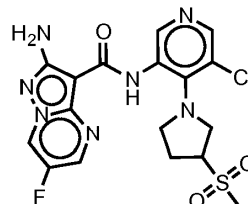
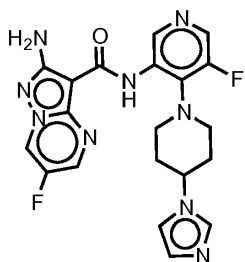
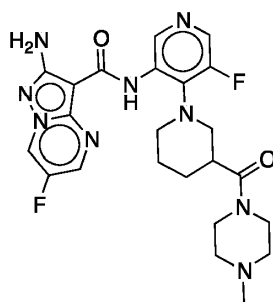
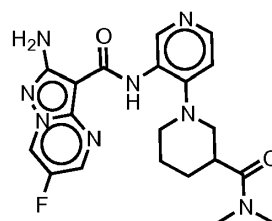


I-N-265

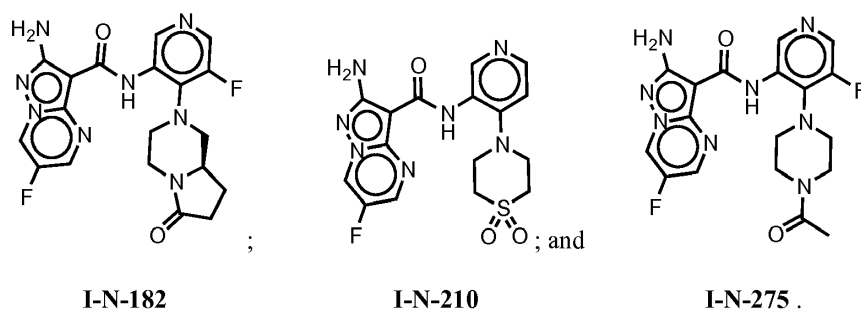


I-N-266

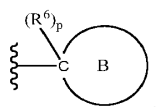
**I-N-267****I-N-268****I-N-269****I-N-270****I-N-271****I-N-272****I-N-273****I-N-274****I-N-275****I-N-276****I-N-277****I-N-278**

**I-N-279****I-N-280****I-N-281****I-N-282****I-N-283****I-N-284****I-N-285****I-N-286****I-N-287****I-N-288****I-N-289****I-N-290.**

In altre forme di realizzazione, i composti della presente descrizione sono selezionati da uno dei seguenti:



In un altro esempio, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^4 è l'Anello B, che è rappresentato dalla struttura:



In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui p è 1.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando p è 1, l'anello B è un anello cicloalifatico o eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando p è 1, l'anello B è selezionato indipendentemente tra ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, pirrolidinile, piperidinile, azepanile, pirazolidinile, isossazolidinile, ossazolidinile, tiazolidinile,

imidazolidinilina, 1,3-tiazolidinile, imidazolidinile, ossazinanile, 1,3-tiazinanile, diidropiridinile, diidroimidazolile, 1,3-tetraidropirimidinile, diidropirimidinile, 1,4-diazepanile, 1,4-ossazepanile, 1,4-tiazepanile, 1,2,3,6-tetraidropiridinile e azetidini-le. In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui l'anello B è piperidinile.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello B, J^Q è $-C(O)-$ o C_{1-4} alchile. In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello B, J^Q è C_{1-4} alchile.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è Anello B, J^Q è Q^2 . In alcune forme di realizzazione, quando R^4 è l'Anello B, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui Q^2 è selezionato indipendentemente da ossoetanile, tetraidropiranile, tetraidrofuranile, ciclopropile, azetidini-le, pirrolidinile, piperazinile, pipe-

ridinile, ciclobutile, tiomorfolinile o morfolinile. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando R^4 è l'Anello B, Q^2 è ossoetanile.

In una forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, dove p è 0.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando p è 0, l'anello B è selezionato indipendentemente tra fenile, piridinile, pirazinile, pirimidinile, tetraidropiridinile, piridizinile o pirazolile. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando p è 0, l'anello B è imidazolile. In altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui quando p è 0, l'anello B è selezionato indipendentemente da fenile o piridinile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^4 è $-CH_2-(R^7)$. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente descri-

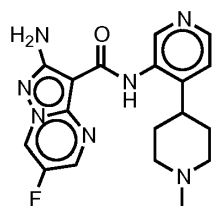
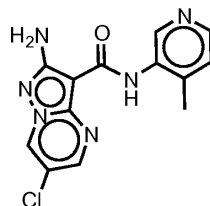
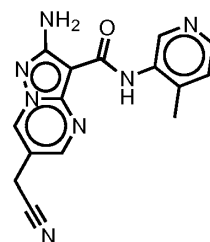
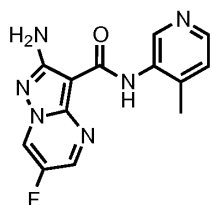
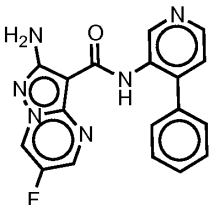
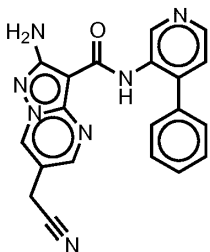
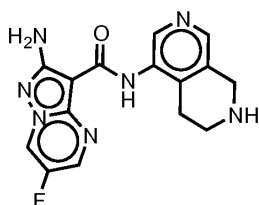
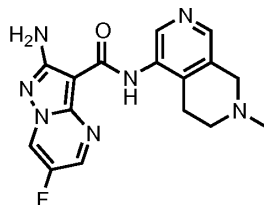
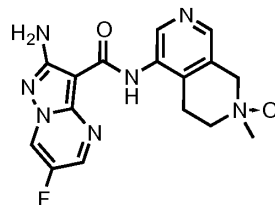
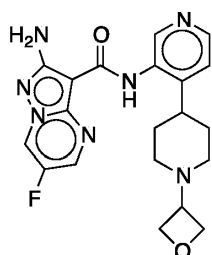
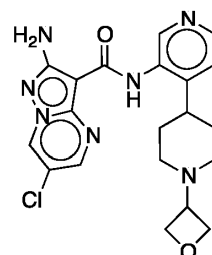
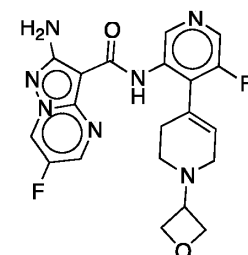
zione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^7 è H.

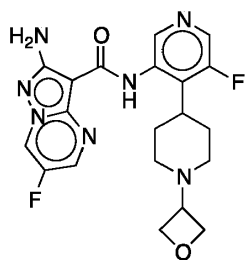
In ancora altre forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui R^3 e R^4 , presi insieme agli atomi a cui sono legati, formano un anello non aromatico a 5-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti da ossigeno.

In alcune forme di realizzazione, la presente descrizione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui J^Z è selezionato indipendentemente da $\rightarrow Oo C_{1-4}alchile$.

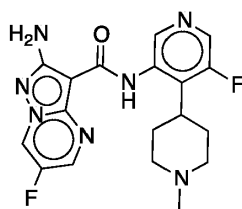
In un altro esempio, la presente descrizione fornisce un composto rappresentato dalla formula strutturale I o I-A, in cui i composti della presente descrizione sono forniti come esempi di riferimento nella Tabella 3.

Tabella 3

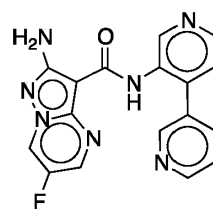
**I-C-1****I-C-2****I-C-3****I-C-4****I-C-5****I-C-6****I-C-7****I-C-8****I-C-9****I-C-10****I-C-11****I-C-12**



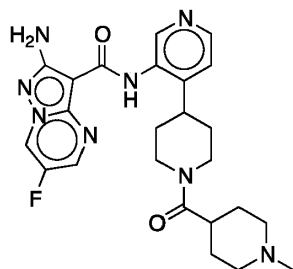
I-C-13



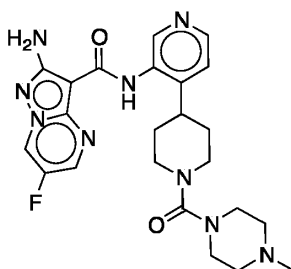
I-C-14



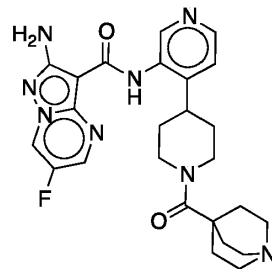
I-C-15



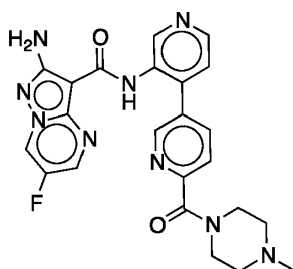
I-C-16



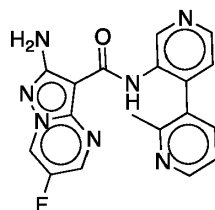
I-C-17



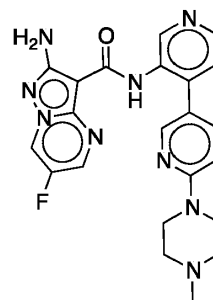
I-C-18



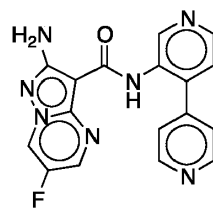
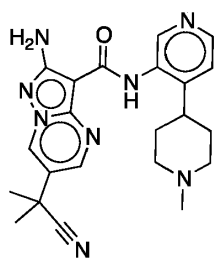
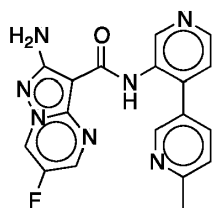
I-C-19



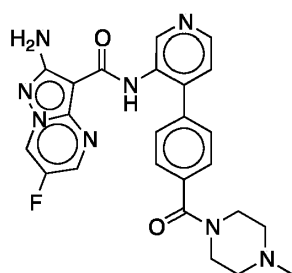
I-C-20



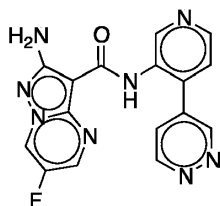
I-C-21



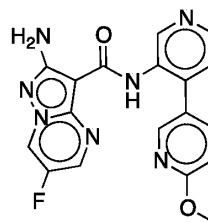
I-C-22



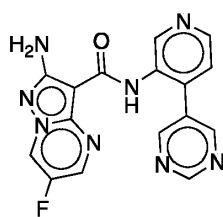
I-C-23



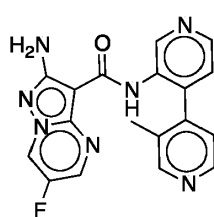
I-C-24



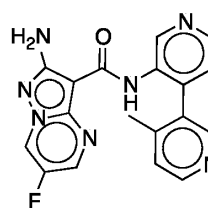
I-C-25



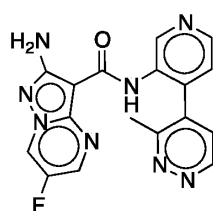
I-C-26



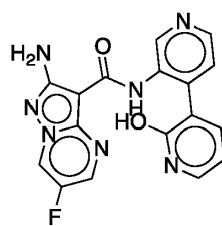
I-C-27



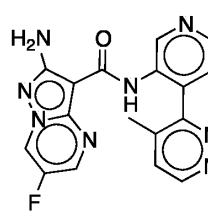
I-C-28



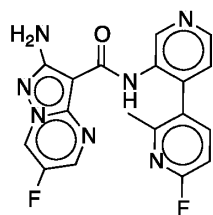
I-C-29



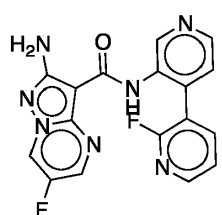
I-C-30



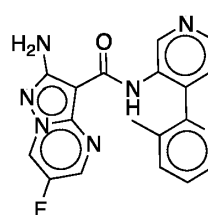
I-C-31



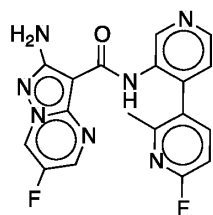
I-C-32



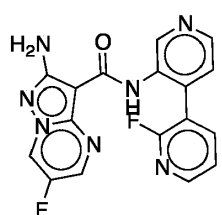
I-C-33



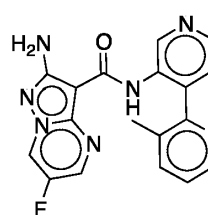
I-C-34

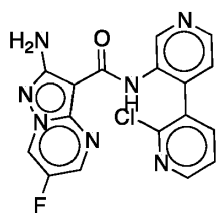


I-C-35

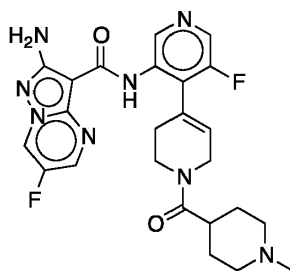


I-C-36

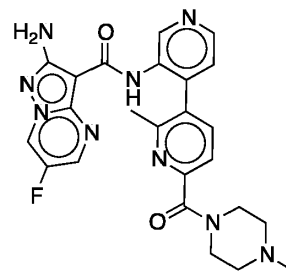




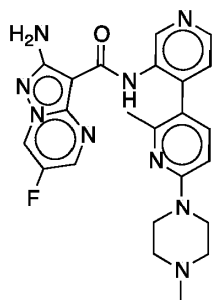
I-C-37



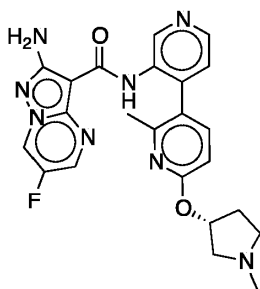
I-C-38



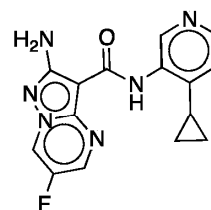
I-C-39



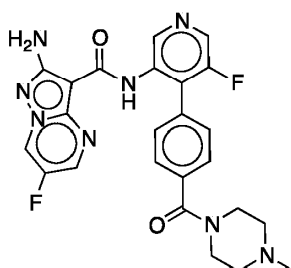
I-C-40



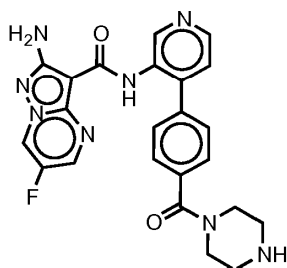
I-C-41



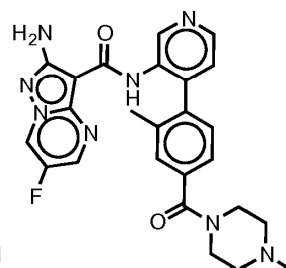
I-C-42



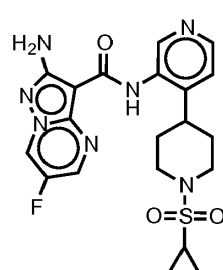
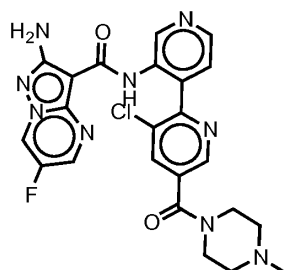
I-C-43

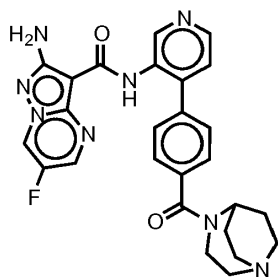
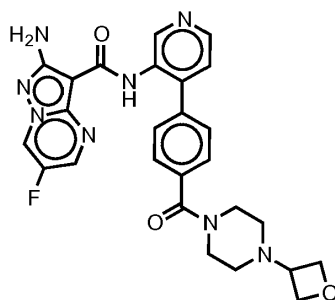
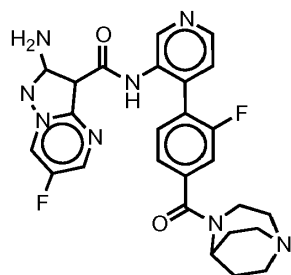
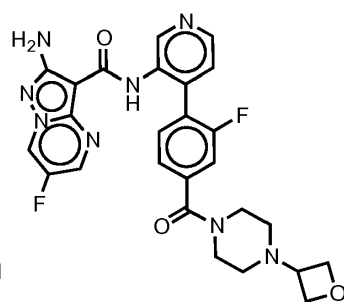
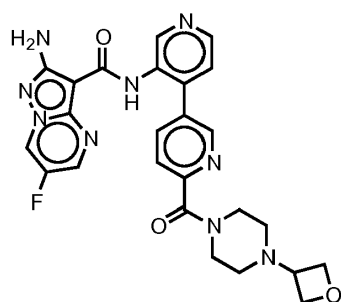
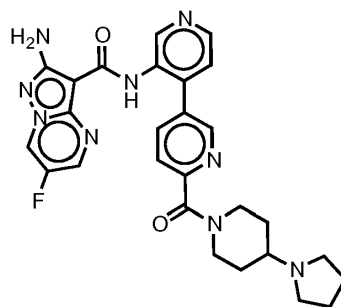
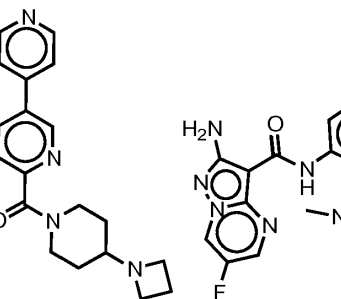
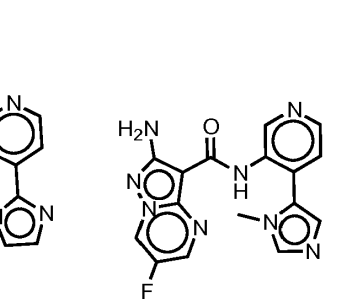
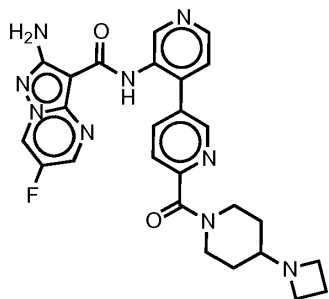
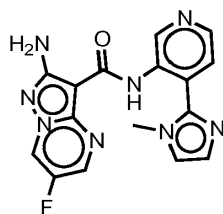
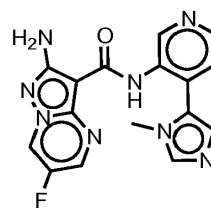


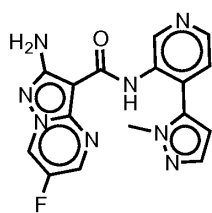
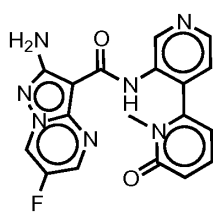
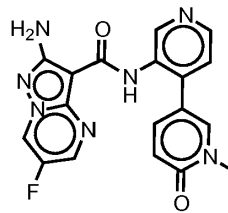
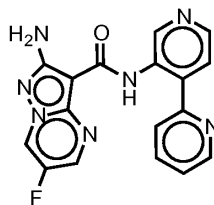
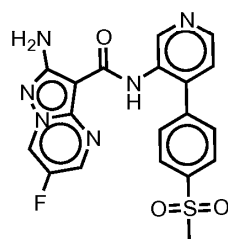
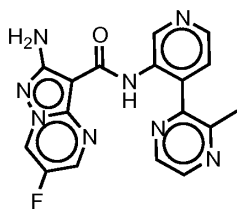
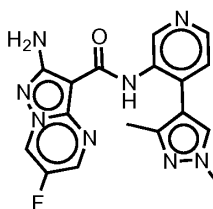
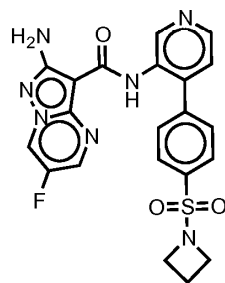
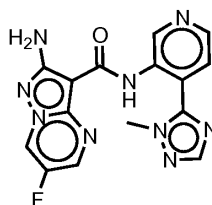
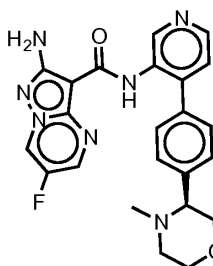
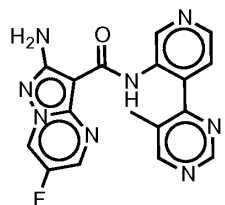
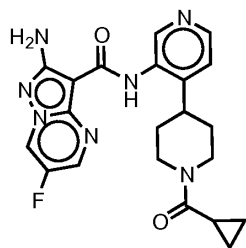
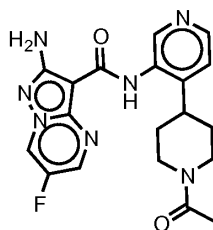
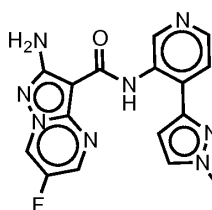
I-C-44

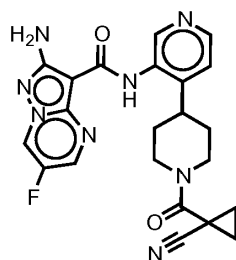
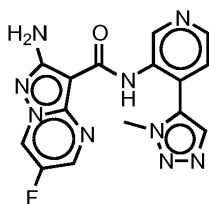
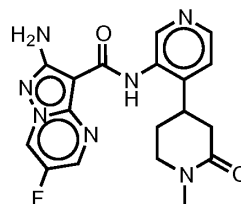
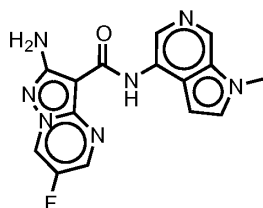
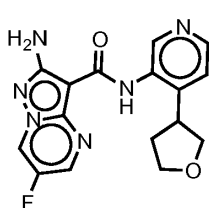
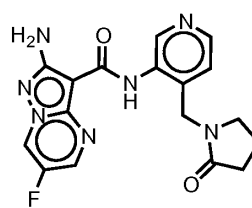
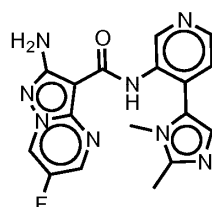
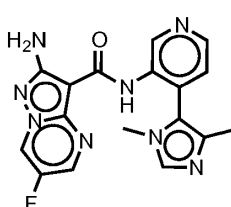
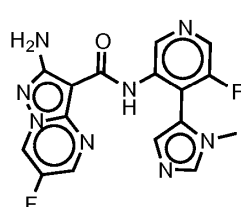
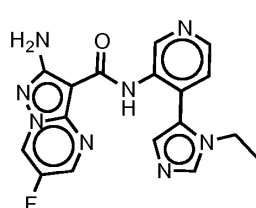
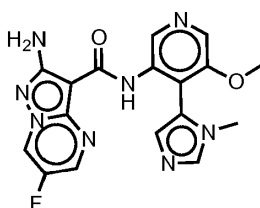
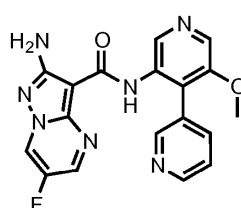
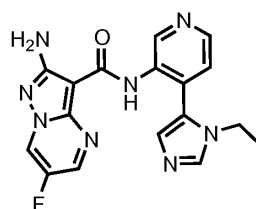
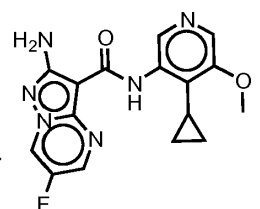
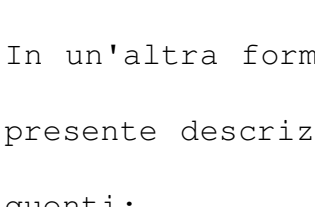
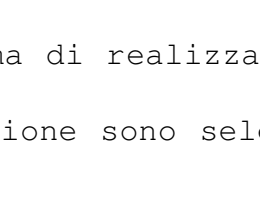


I-C-45

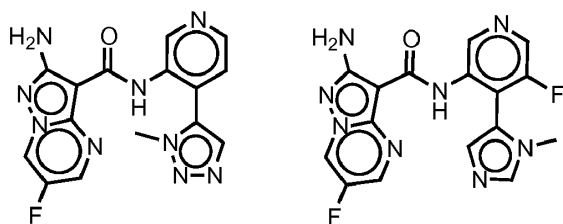


I-C-46**I-C-47****I-C-48****I-C-49****I-C-50****I-C-51****I-C-52****I-C-53****I-C-54****I-C-55****I-C-56**

**I-C-57****I-C-58****I-C-59****I-C-60****I-C-61****I-C-62****I-C-63****I-C-64****I-C-65****I-C-66****I-C-67**

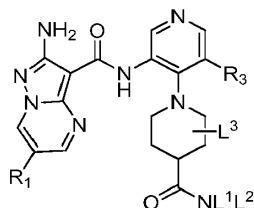
I-C-68**I-C-69****I-C-70****I-C-71****I-C-72****I-C-73****I-C-74****I-C-75****I-C-76****I-C-77****I-C-78****I-C-79****I-C-80****I-C-81****I-C-82****I-C-83****I-C-84.**

In un'altra forma di realizzazione, i composti della presente descrizione sono selezionati da uno dei seguenti:



I-C-72 e **I-C-79.**

Un composto avente la formula I-B:



I-B

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è indipendentemente selezionato da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è indipendentemente selezionato da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 , insieme con l'atomo di carbonio a cui sono attaccate, formano un anello carbociclico facoltativamente sostituito a 3-4 elementi;

R^3 è indipendentemente selezionato da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alo; C_{3-4} cicloalchile; o una catena C_{1-3} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$;

L^1 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossi-

geno, azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$; ogni L^1 è facoltativamente sostituito con C_{1-4} alifatico; $-CN$; alo ; $-OH$; oppure un anello non aromatico a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^2 è H ; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$; ogni L^2 è facoltativamente sostituito con C_{1-4} alifatico; $-CN$; alo ; $-OH$; oppure un anello non aromatico a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o

L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'Anello D è facoltativamente sostituito da 0-5 occorrenze di J^G ;

l'Anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 elementi con 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; oppure un anello biciclico completamente saturo o parzialmente insaturo a 7-12 elementi avente 1-5 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alo; $-N(R^\circ)_2$; un carbocicclile a 3-6 elementi; un eterocicclile a 3-6 elementi avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o una catena C_{1-4} alchile in cui fino a due unità di metilene della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$; ogni J^G è facoltativamente sostituito da 0-2 occorrenze di J^K .

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme con l'atomo a cui sono unite, formano un anello a 3-6 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 elementi;

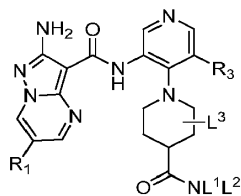
J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 elementi avente 0-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alo; $-CN$; o una catena C_{1-3} alifatica in cui fino a due unità di metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C₁₋₄alchile.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce un composto di Formula I-B:



I-B

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R¹ è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o -C(J¹)₂CN;

J¹ è selezionato indipendentemente da H o C₁₋₂alchile;

o

due occorrenze di J¹, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccate, formano un anello carbociclico a 3-4 membri eventualmente sostituito;

R³ è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C₁₋₄alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C₃₋₄cicloalchile; -CN; o una catena alifatica C₁₋₃ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

L¹ è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C₁₋₆ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono fa-

coltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L¹ è facoltativamente sostituito con C₁₋₄alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L² è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C₁₋₆ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L² è facoltativamente sostituito con C₁₋₄alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

o L¹ e L², insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'Anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G;

l'Anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclicile a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclicico completamente saturo o parzialmente insaturo con 7-12 membri avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; -CN; -N(R')₂; un carbociclicile a 3-6 membri; un eterociclicile a

3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra azoto ossigenato o zolfo; o una C₁₋₄catena alchilica in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K.

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

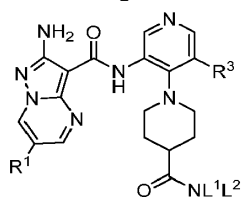
due occorrenze di J^G, insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo di 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C₁₋₄alchile.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce un composto di Formula I-B:



I-B

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile;
o

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri eventualmente sostituito;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; $-CN$; o una C_{1-3} catena alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, o $-S(O)_n$;

L^1 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n$; ogni L^1 è facoltativamente sostituito con C_{1-4} alifatico; $-CN$; alogeno; $-OH$; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^2 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C_{1-6} in cui fino a

due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L² è facoltativamente sostituito con C₁₋₄alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o L¹ e io², insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'Anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G;

l'Anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclicile a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclicico completamente saturo o parzialmente insaturo con 7-12 membri avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; → O; -CN; -N(R^o)₂; un carbociclicile a 3-6 membri; un eterociclicile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra azoto ossigenato o zolfo; o una catena alchilica C₁₋₄ in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K.

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-

6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

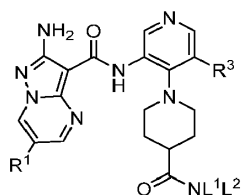
due occorrenze di J^G , insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo di 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R^o sono H o C₁₋₄alchile.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce un composto di Formula I-B:



I-B

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R¹ è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o -C(J¹)₂CN;

J¹ è selezionato indipendentemente da H o C₁₋₂alchile;
o

due occorrenze di J¹, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri eventualmente sostituito;

R³ è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluo-

ro; C₁₋₄alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C₃₋₄cicloalchile; -CN; o una catena alifatica C₁₋₃ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

L¹ è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C₁₋₆ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L¹ è facoltativamente sostituito con C₁₋₄alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L² è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena alifatica C₁₋₆ in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L² è facoltativamente sostituito con C₁₋₄alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o L¹ e L², insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'Anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di

J^G ;

l'Anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterocicclile a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico completamente saturo o parzialmente insaturo con 7-12 membri avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; - $N(R^\circ)_2$; un carbocicclile a 3-6 membri; un eterocicclile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra azoto ossigeno o zolfo; o una catena alchilica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K .

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo al quale sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

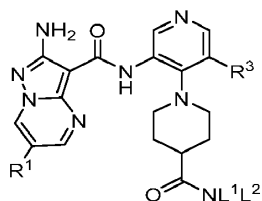
due occorrenze di J^G , insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo di 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C₁₋₄alchile.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce un composto di Formula I-B:



I-B

o un suo sale o profarmaco farmaceuticamente accettabile, in cui:

R¹ è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o -C(J¹)₂CN;

J¹ è selezionato indipendentemente da H o C₁₋₂alchile;
o

due occorrenze di J¹, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccate, formano un anello carbociclico a 3-4 membri eventualmente sostituito;

R³ è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C₁₋₄alchile eventualmente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C₃₋₄cicloalchile; o -CN;

L¹ è un facoltativamente sostituito C₁₋₆alifatico;

L² è un facoltativamente sostituito C₁₋₆alifatico; o

L¹ e L², insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'Anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G;

l'Anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclicile a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclicico completamente saturo o parzialmente insaturo con 8-12 elementi avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da C_{1-4} alchile, $-N(R^o)_2$, o un carbociclicile a 3-5 membri; o due occorrenze di J^G , insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo di 6-10 membri; e

R^o è H o C_{1-4} alchile.

In un altro esempio, R^1 di formula I-B è fluoro. In un altro esempio, R^1 di formula I-B è $-CH_2CN$. In ancora altri esempi, R^1 di formula I-B è cloro.

In alcune forme di realizzazione, R^3 di formula I-B è selezionato indipendentemente tra H, cloro, fluoro, ciclopropile o C_{1-4} alchile. In una o più forme di realizzazione, R^3 di formula I-B è selezionato indipendentemente da H, cloro o fluoro. In ancora un'altra forma di realizzazione, R^3 di formula I-B è H. In altre forme di realizzazione, R^3 di formula I-B è cloro. In ancora altre forme di realizzazione, R^3 di formula I-B è fluoro.

In un'altra forma di realizzazione, la presente in-

venzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui L^1 e L^2 sono selezionati indipendentemente da H; $-(C_{1-3}alchile)O(C_{1-2}alchile)$; $-(C_{1-3}alchile)N(C_{1-2}alchile)_2$; $C_{1-4}alchile$; azetidinite; piperidinite; ossitanite; o pirrolidinite. In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui L^1 e L^2 sono $C_{1-3}alchile$.

In altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano l'Anello D. In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'anello D è un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In alcune forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'anello D è scelto indipendentemente tra piperazine, piperidine, morfoline, tetraidopirane, azetidinite, pirrolidinite o 1,4-diazepane. In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'anello D è piperazine, piperidine, 1,4-

diazepanile, pirrolidinile o azetidinile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'anello D è piperidinile o piperazinile. In ancora altre forme di realizzazione, l'anello D è piperazinile.

In uno o più aspetti, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'Anello D è un anello biciclico completamente saturo o parzialmente insaturo composto da 8-12 membri avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. In altri esempi, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui l'Anello D è ottaidropirrolo [1,2-a] pirazina o ottaidropirrolo [3,4-c] pirrolo. In un altro esempio, l'anello D è l'ottaidropirrolo [1,2-a] pirazina. In ancora un altro esempio, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è alogeno, C_{1-4} alchile, $-O(C_{1-3}$ alchile), C_{3-6} cicloalchile, un eterociclile a 3-6 membri, $-NH(C_{1-3}$ alchile), $-OH$ o $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$. In altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è metile, $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$, etile, $-O(C_{1-3}$ alchile), ciclopropile, ossetanile, ciclobutile,

pirrolidinile, piperidinile o azetidinite. In ancora altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è metile, $-O(C_{1-3}alchile)$, ossoetanile, pirrolidinile, piperidinile o azetidinite. In ancora un altro esempio, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è $C_{1-4}alchile$, $C_{3-5}cicloalchile$, o $-N(C_{1-4}alchile)_2$ - In altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è metile, etile o ciclopropile. In alcune forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è metile. In ancora altre forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui J^G è ossoetanile.

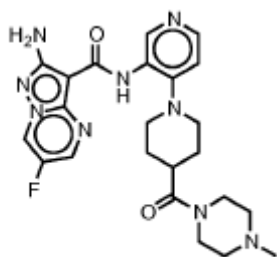
In un altro esempio, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui due occorrenze di J^G , insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo di 6-10 membri. In alcuni esempi, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui il sistema ad anello a ponte è 1,4-diazabibiciclo [3.2.2] nonano, 1,4-

diazabicyclo [3.2.1] ottano o 2,5-diazabicyclo [2.2.1] eptano. In alcuni esempi, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui il sistema ad anello a ponte è 1,4-diazabicyclo [3.2.2] nonano.

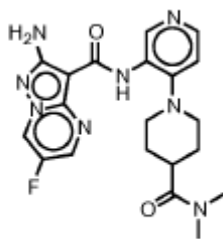
In alcune forme di realizzazione, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono unite, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo. La presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I-B, in cui in altre forme di realizzazione, l'anello formato dalle due occorrenze di J^G sullo stesso atomo è scelto tra ossietanile o ciclopropile

In un altro esempio, la presente invenzione è un composto rappresentato dalla formula strutturale I B, in cui i composti della presente invenzione sono rappresentati nella Tabella 4.

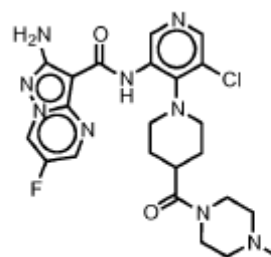
Tabella 4



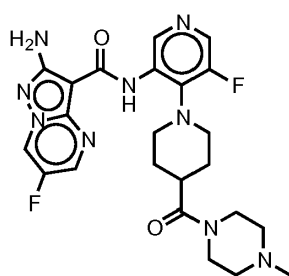
I-G-1



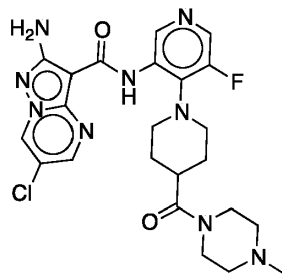
I-G-2



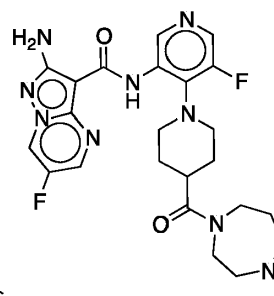
I-G-3



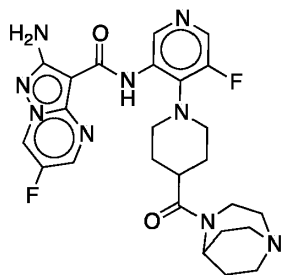
I-G-4



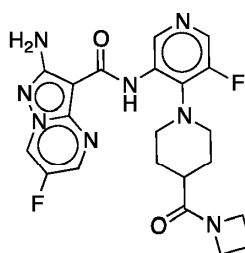
I-G-5



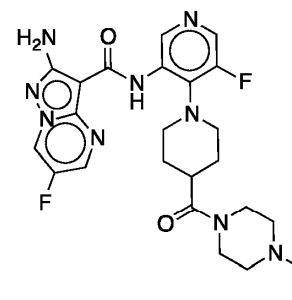
I-G-6



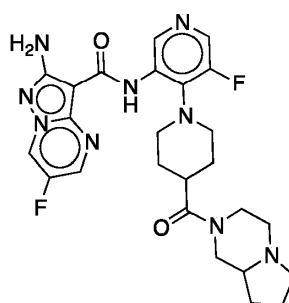
I-G-7



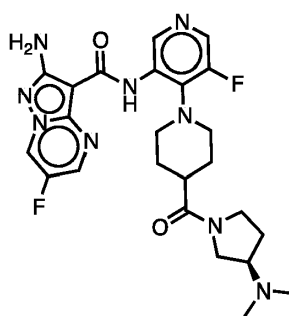
I-G-8



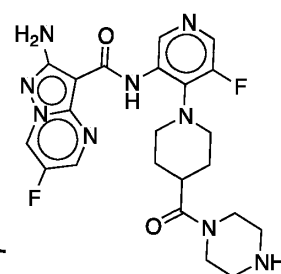
I-G-9



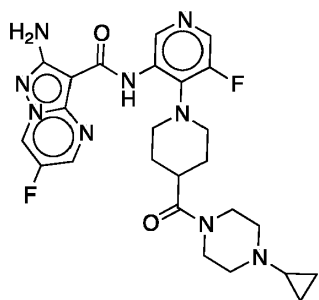
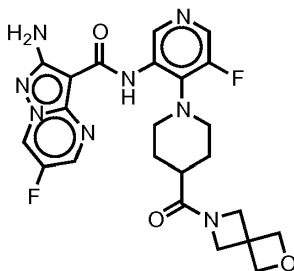
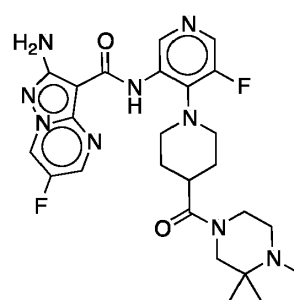
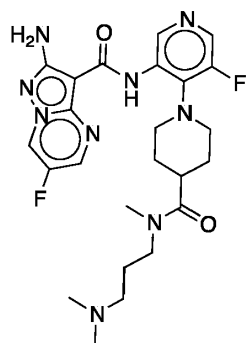
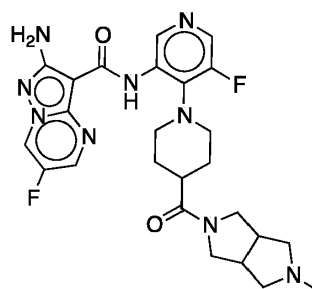
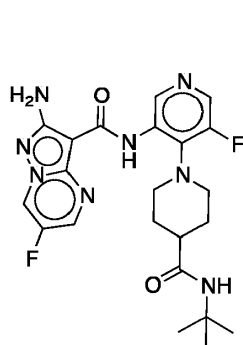
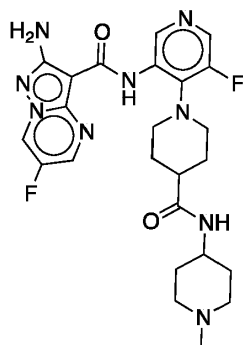
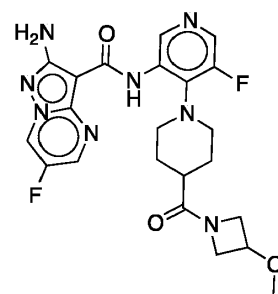
I-G-10

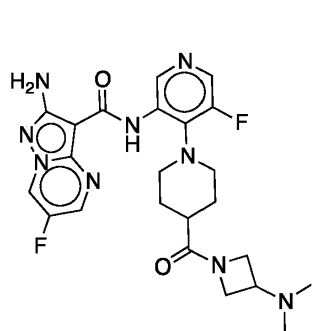


I-G-11

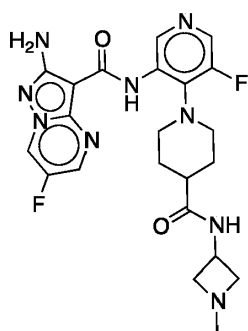


I-G-12

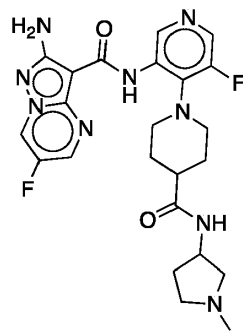
**I-G-13****I-G-14****I-G-15****I-G-16****I-G-18****I-G-19****I-G-20****I-G-21**



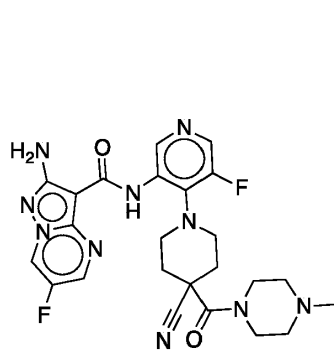
I-G-22



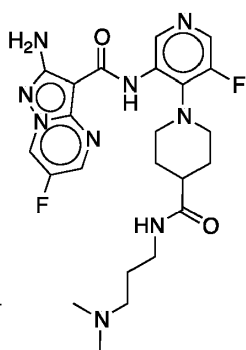
I-G-23



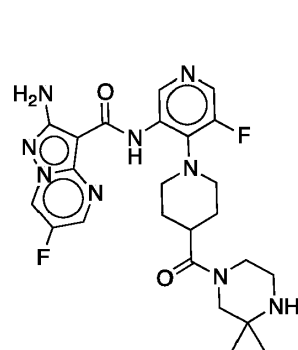
I-G-24



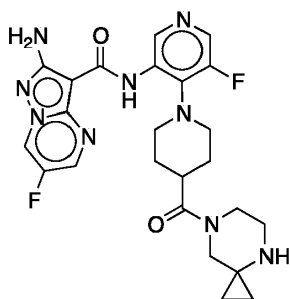
I-G-25



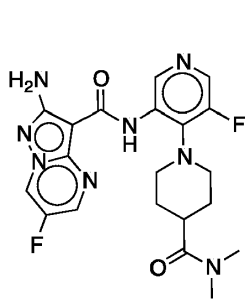
I-G-26



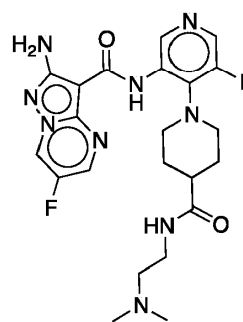
I-G-27



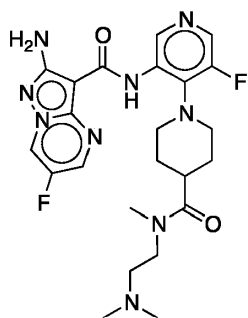
I-G-28



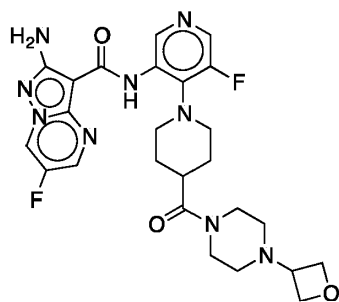
I-G-29



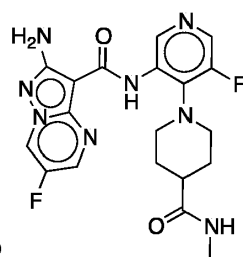
I-G-30



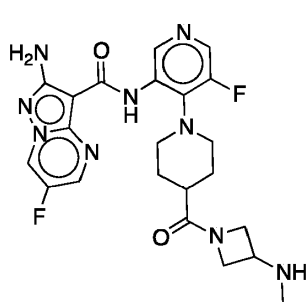
I-G-31



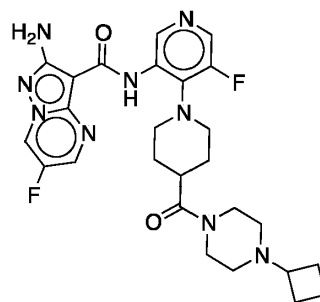
I-G-32



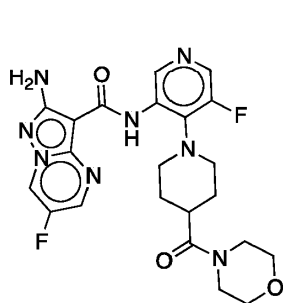
I-G-33



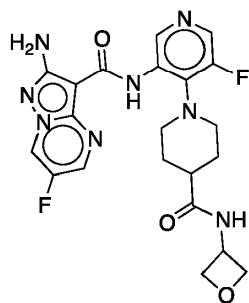
I-G-34



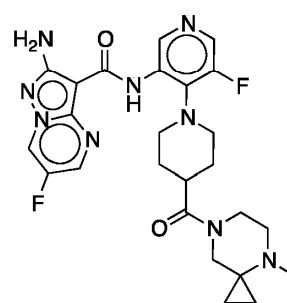
I-G-35



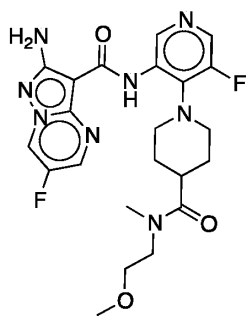
I-G-36



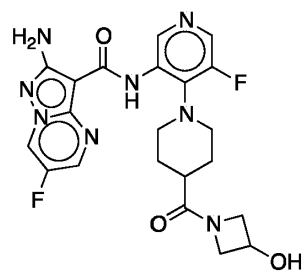
I-G-37



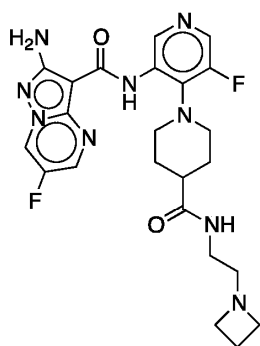
I-G-38



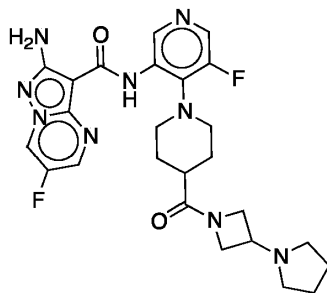
I-G-40



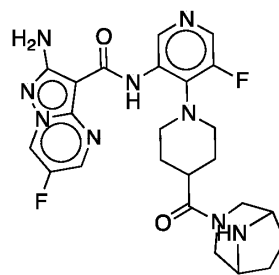
I-G-41



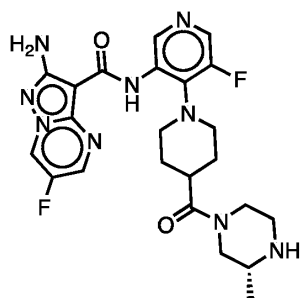
I-G-42



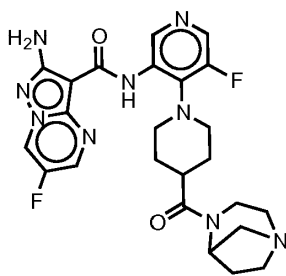
I-G-43



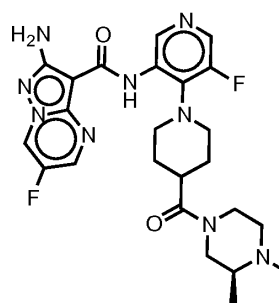
I-G-44



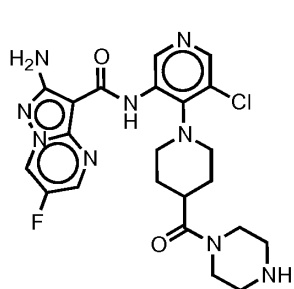
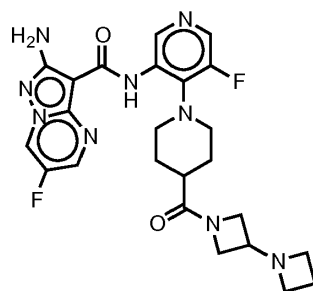
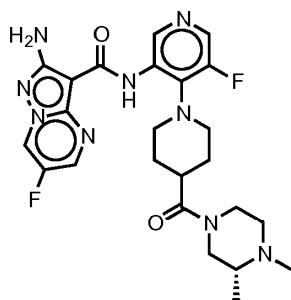
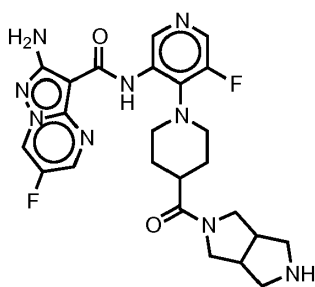
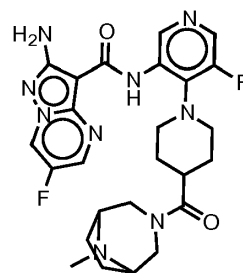
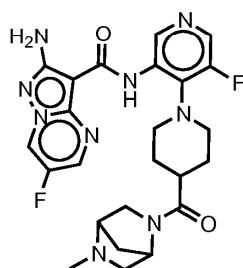
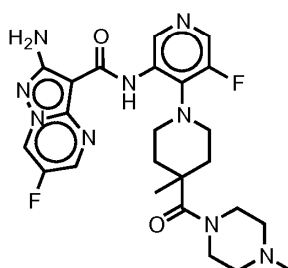
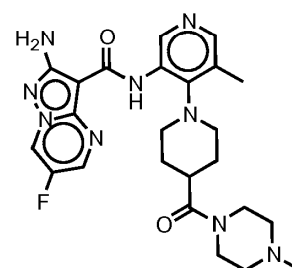
I-G-45

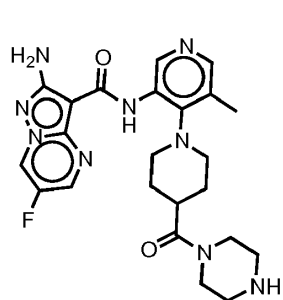
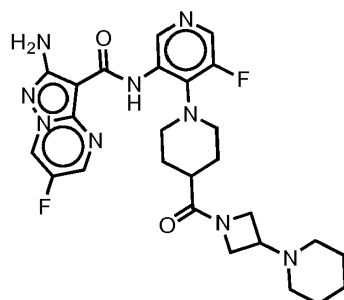
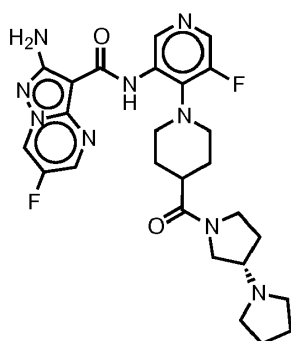
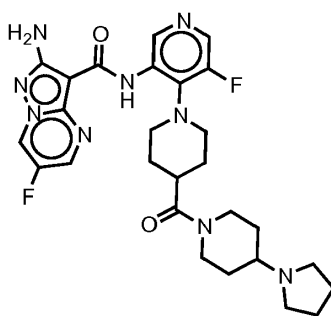
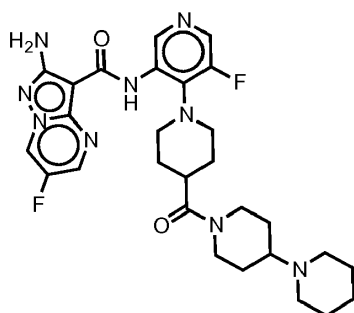
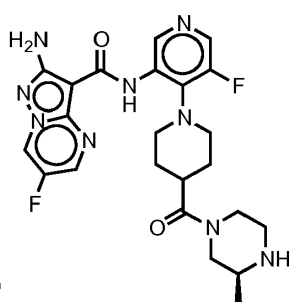


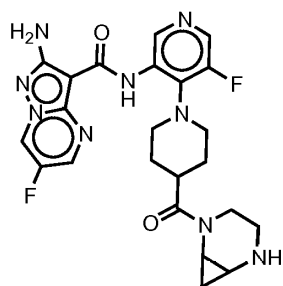
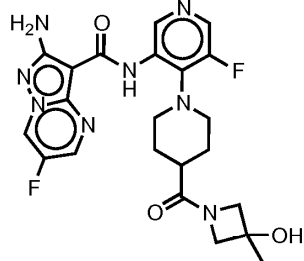
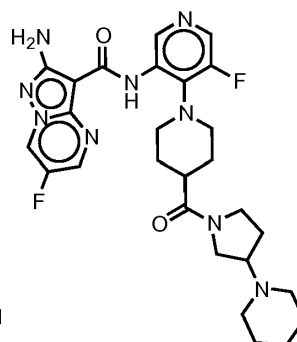
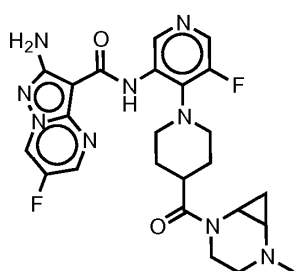
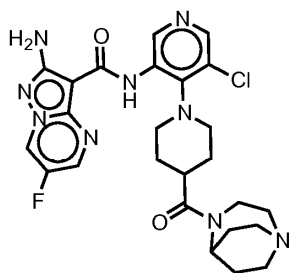
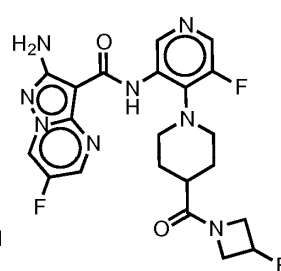
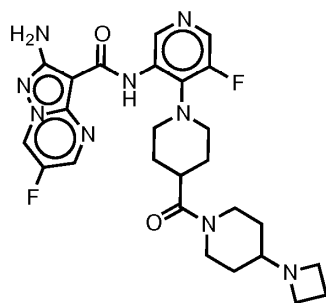
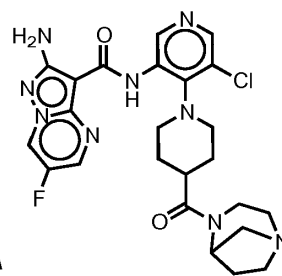
I-G-46

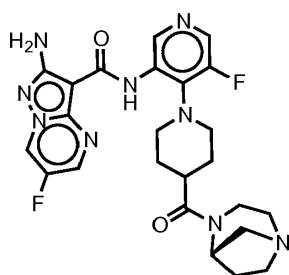
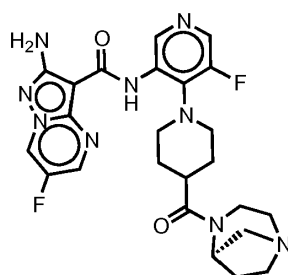
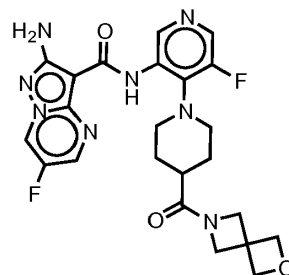
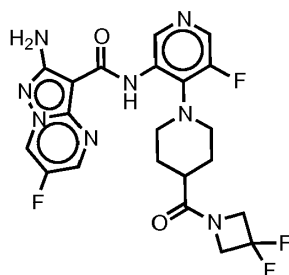
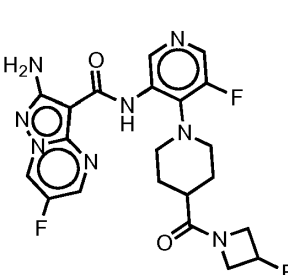
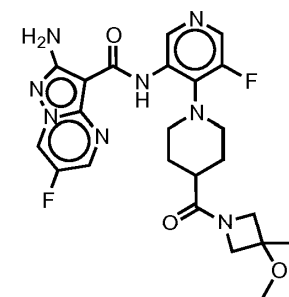
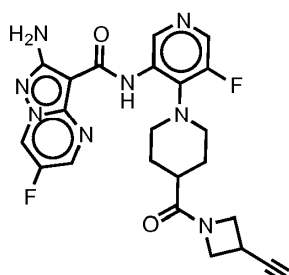
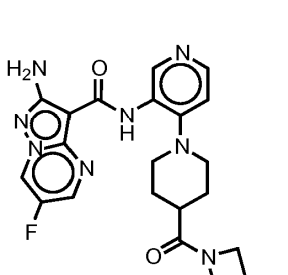
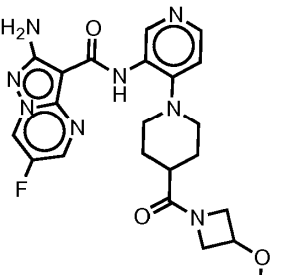
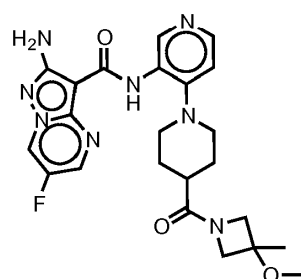
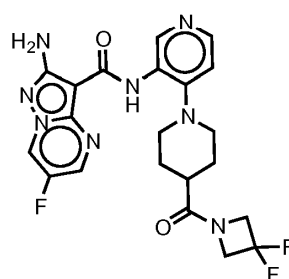


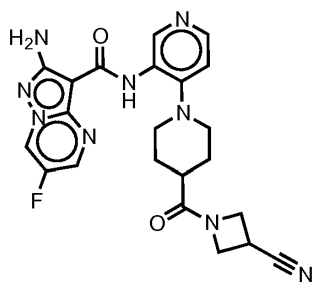
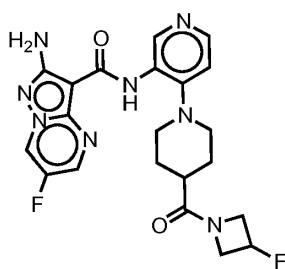
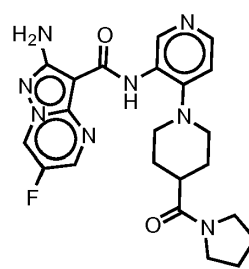
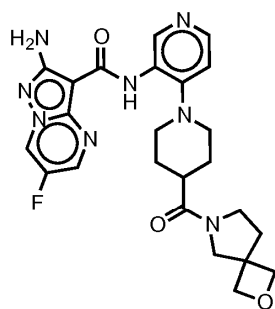
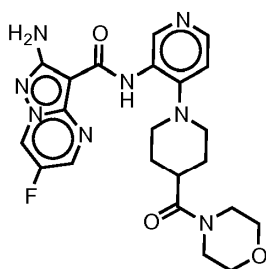
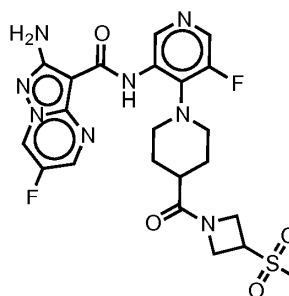
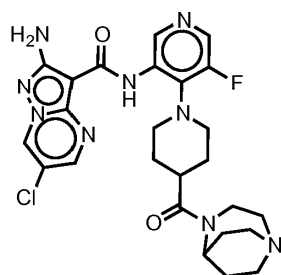
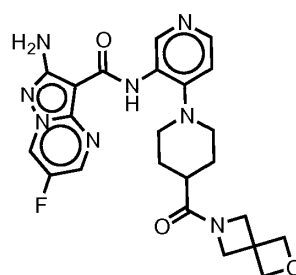
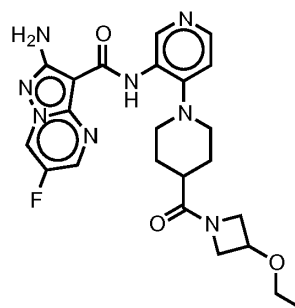
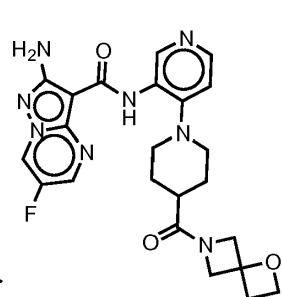
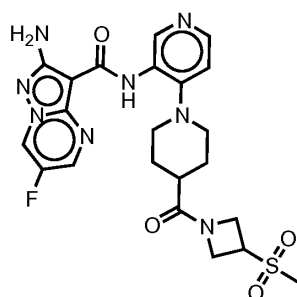
I-G-47

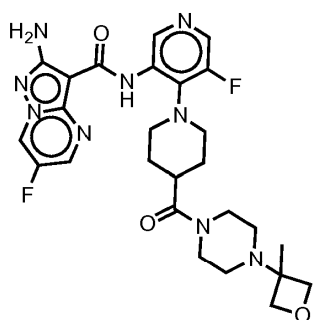
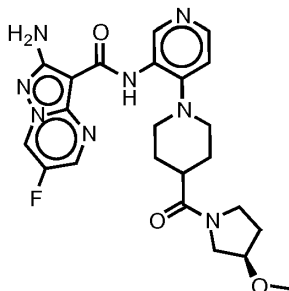
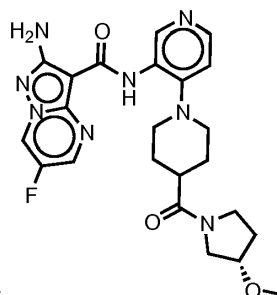
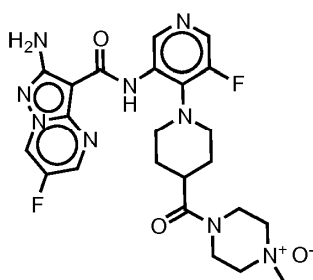
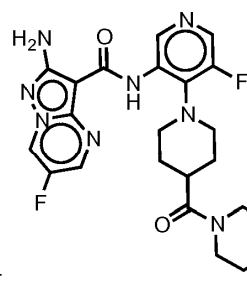
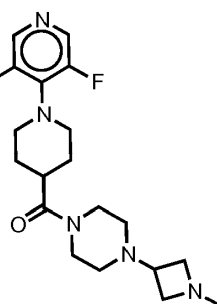
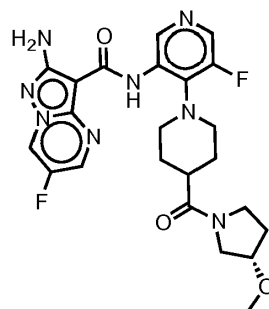
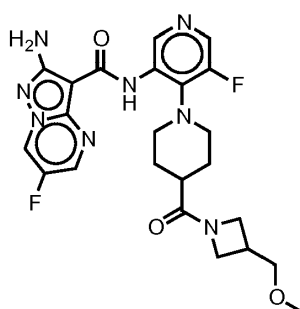
**I-G-48****I-G-49****I-G-50****I-G-51****I-G-52****I-G-53****I-G-54****I-G-55**

**I-G-56****I-G-57****I-G-58****I-G-59****I-G-60****I-G-61**

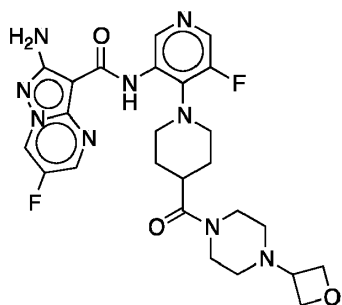
**I-G-62****I-G-63****I-G-64****I-G-65****I-G-66****I-G-67****I-G-68****I-G-69**

**I-G-70****I-G-71****I-G-72****I-G-73****I-G-74****I-G-75****I-G-76****I-G-77****I-G-78****I-G-79****I-G-80**

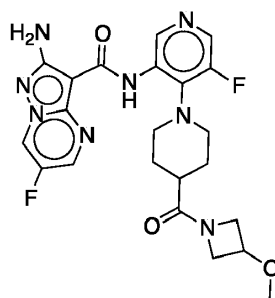
**I-G-81****I-G-82****I-G-83****I-G-84****I-G-85****I-G-86****I-G-87****I-G-88**

I-G-89**I-G-90****I-G-91****I-G-92****I-G-93****I-G-94****I-G-95****I-G-96****I-G-98****I-G-99.**

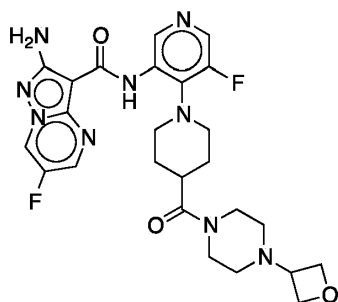
In un'altra forma di realizzazione il composto della presente descrizione è scelto da uno dei seguenti:

**I-G-32**

and

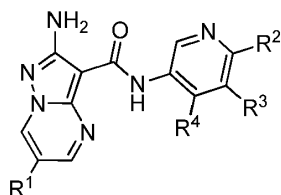
**I-G-21.**

Preferibilmente il composto ha la struttura I-G-32

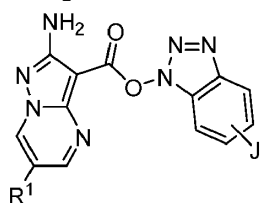
**I-G-32**

od un sale farmaceuticamente accettabile

Un altro aspetto della presente descrizione comprende un processo per preparare il composto di formula I-A:

**I-A**

comprendente far reagire un composto di formula 6:

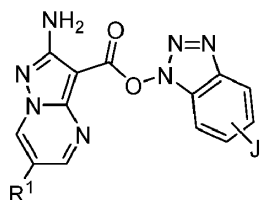
**6**

in condizioni adatte per formare un legame ammidico, in cui J, R¹, R², R³, e R⁴ sono come definiti nella presente.

In alcuni esempi, le condizioni idonee per formare il legame ammidico comprendono far reagire il composto di formula 6 con 3-ammino piridina sostituita in un solvente aprotico sotto calore. In altri esempi, il solvente aprotico è scelto tra NMP, piridina facoltativamente sostituita o DMF. In un'altra forma di rea-

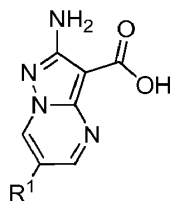
lizzazione, il solvente aprotico è piridina facoltativamente sostituita. In ancora altre forme di realizzazione, la temperatura di reazione è di almeno 80 °C. In un'altra forma di realizzazione, la temperatura di reazione è di almeno 100 °C.

In un'altra forma di realizzazione, il processo descritto sopra comprende inoltre la preparazione di un composto di formula 6:



6

attraverso il fare reagire un composto di formula 5:



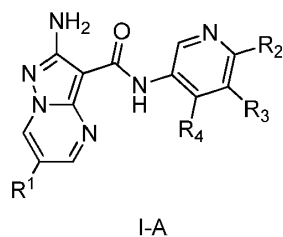
5

in condizioni adatte per formare un estere attivato, in cui J e R¹ sono come definiti nella presente.

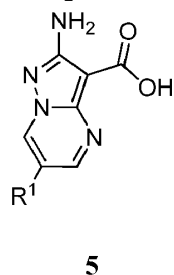
In alcune forme di realizzazione, condizioni adatte per formare l'estere attivato comprendono far reagire il composto di formula 5 con un agente di accoppiamento amidico in presenza di una base organica. In altre forme di realizzazione, la base organica è un'ammina alifatica. In ancora altre forme di realiz-

zazione, la base organica viene selezionata indipendentemente da trietilammina o DIPEA. In una o più forme di realizzazione, l'agente di accoppiamento amidico è selezionato indipendentemente da EDCI, TBTU, TCTU, HATU, T3P o COMU. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'agente di accoppiamento amidico è selezionato indipendentemente da TBTU o TCTU. In un'altra forma di realizzazione, l'agente di accoppiamento amidico è TCTU.

Un altro aspetto della descrizione comprende un processo per preparare il composto di formula I-A:

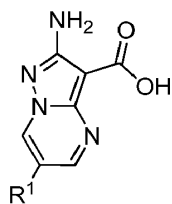


comprendente fare reagire un composto di formula 5:



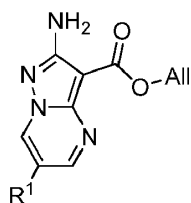
in condizioni adatte per formare un legame amidico, in cui R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sono come definiti nella presente.

In ancora un aspetto, la presente descrizione comprende un processo per la preparazione di un composto di formula 5:



5

fare reagire un composto di formula 4:



4

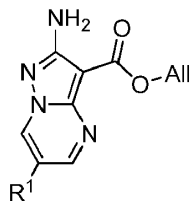
in condizioni idrolitiche adatte, in cui R^1 è come definito nella presente.

In alcune forme di realizzazione, condizioni idrolitiche idonee comprendono far reagire il composto di formula 4 con un silano in presenza di un catalizzatore metallico. In altre forme di realizzazione, il silano è un fenilsilano. In un'altra forma di realizzazione, il catalizzatore metallico è un catalizzatore di palladio. In ancora un'altra forma di realizzazione, il catalizzatore di palladio è $Pd(PPh_3)_4$. In un'altra forma di realizzazione, condizioni idrolitiche idonee comprendono fare reagire il composto di formula 4 con 4-metilbenzensolfinato in presenza di un catalizzatore metallico.

In ancora altre forme di realizzazione, condizioni idrolitiche idonee comprendono far reagire il compo-

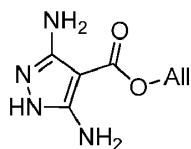
sto di formula 4 con un alcali acquoso. In alcune forme di realizzazione, l'alcali acquoso è selezionato tra LiOH, NaOH o KOH.

Un altro aspetto della presente descrizione comprende un processo per preparare un composto di formula 4:



4

fare reagire un composto di formula 3:



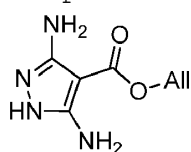
3

in condizioni di condensazione adeguate per formare un anello pirimidinico.

In alcune forme di realizzazione, condizioni di condensazione adatte per formare un anello pirimidinico comprendono far reagire il composto di formula 3 con una specie 1,3-dielettrofila in presenza di un solvente. In un'altra forma di realizzazione, la specie 1,3-dielettrofila è selezionata tra 1,3-dialdeide o 3-(dialchilammino)-prop-2-enale. In ancora altre forme di realizzazione, il solvente è selezionato da DMF o DMSO in acqua. In altre forme di realizzazione, la specie 1,3-dielettrofila è generata in situ da una

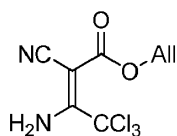
specie 1,3-dielettrofila protetta. In un'altra forma di realizzazione la specie 1,3-dielettrofila è generata da un chetale in presenza di un acido solfonico. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'acido solfonico è PTSA.

Un altro aspetto della presente descrizione comprende un processo per preparare il composto di formula 3:



3

fare reagire un composto di formula 2:

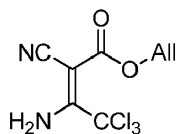


2

in condizioni di condensazione adeguate per formare un anello pirazolico.

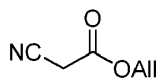
In alcune forme di realizzazione, condizioni di condensazione adatte per formare un anello pirazolico comprendono far reagire il composto di formula 2 con idrazina o idrazina idrato in presenza di un solvente aprotico in condizioni basiche. In un'altra forma di realizzazione il solvente aprotico è DMF. In ancora un'altra forma di realizzazione, le condizioni basiche comprendono fare reagire il composto di formula 2 in presenza di potassio acetato o sodio acetato.

In ancora un aspetto, la presente descrizione comprende un processo per la preparazione di un composto di formula 2:



2

fare reagire un composto di formula 1:

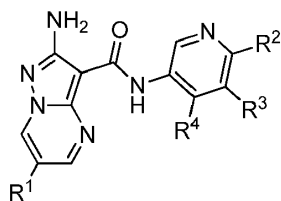


1

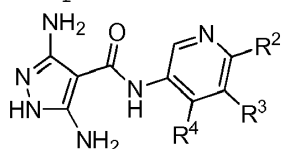
in condizioni di condensazione anionica adatte.

In alcune forme di realizzazione, condizioni di condensazione anionica adatte comprendono 1) far reagire il composto di formula 1 con una base, in presenza di un solvente, per generare l'anione del composto di formula 1; e 2) fare reagire l'anione del composto di formula 1 con tricloroacetone nitrile. In ancora altre forme di realizzazione, la base è potassio acetato. In ancora un'altra forma di realizzazione, il solvente è un alcol. In altre forme di realizzazione, il solvente è alcol isopropilico.

Una forma di realizzazione della presente descrizione comprende un processo per preparare un composto di formula I-A:

**I-A**

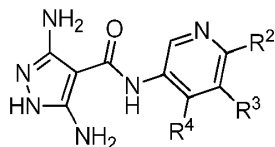
comprendente fare reagire un composto di formula 9:

**9**

in condizioni di condensazione adatte per formare un anello pirimidinico, in cui R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sono come definiti nella presente.

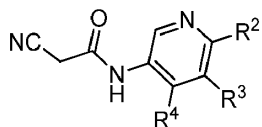
In alcune forme di realizzazione, condizioni di condensazione adatte per formare un anello pirimidinico comprendono far reagire il composto di formula 9 con una specie 1,3-dielettrofila in presenza di un solvente. In un'altra forma di realizzazione, la specie 1,3-dielettrofila è selezionata tra 1,3-dialdeide o 3-(dialchilammino)-prop-2-enale. In ancora altre forme di realizzazione, il solvente è selezionato da DMF o DMSO in acqua. In altre forme di realizzazione, la specie 1,3-dielettrofila è generata in situ da una specie 1,3-dielettrofila protetta. In un'altra forma di realizzazione la specie 1,3-dielettrofila è generata da un chetale in presenza di un acido solfonico. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'acido solfonico è PTSA.

Un'altra forma di realizzazione della presente descrizione comprende un processo per preparare un composto di formula 9:



9

fare reagire un composto di formula 8:



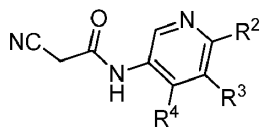
8

in condizioni di condensazione adeguate per formare un anello pirazolico.

In alcune forme di realizzazione, condizioni di condensazione adatte per formare un anello pirazolico comprendono 1) far reagire il composto di formula 8 con una base, in presenza di un solvente, per generare l'anione del composto di formula I; 2) fare reagire l'anione con tricloroacetone nitrile; e 3) far reagire il prodotto da 2) con idrazina o idrazina idrato in presenza di un solvente aprotico. In un'altra forma di realizzazione, il solvente aprotico è NMP o DMF. In alcune forme di realizzazione, la base è selezionata tra sodio acetato o potassio acetato.

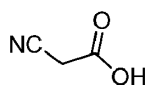
Ancora un'altra forma di realizzazione comprende un processo per la preparazione di un composto di formula

la 8:



8

fare reagire un composto di formula 7:



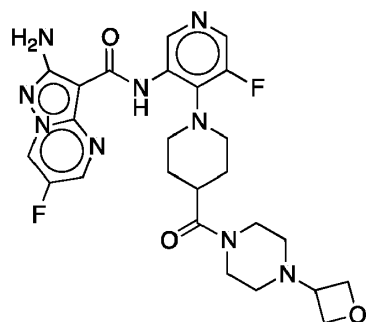
7

in condizioni adeguate per formare un legame ammidico.

In alcuni esempi, le condizioni idonee per formare il legame ammidico comprendono far reagire il composto di formula 7 con 3-ammino piridina sostituita con un agente di accoppiamento ammidico in presenza di un solvente aprotico e una base organica. In altri esempi, il solvente aprotico è scelto tra NMP o DMF. In un'altra forma di realizzazione, la base organica è un'ammina alifatica. In ancora altre forme di realizzazione, la base organica viene selezionata indipendentemente da trietilammina o DIPEA. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'agente di accoppiamento ammidico è selezionato indipendentemente da TBTU o TCTU.

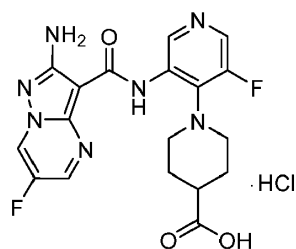
Un altro aspetto della presente descrizione fornisce un processo per preparare un composto di formula I-G-

32:



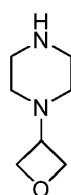
I-G-32

comprendente il passaggio di fare reagire un composto di formula 30:



30

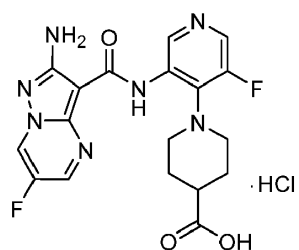
con un composto di formula 25:



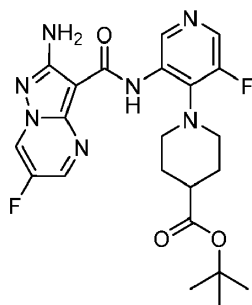
25

in condizioni adeguate per formare un legame ammidico.

Ancora altre forme di realizzazione della presente descrizione comprendono fornire un processo per preparare il composto di formula 30:

**30**

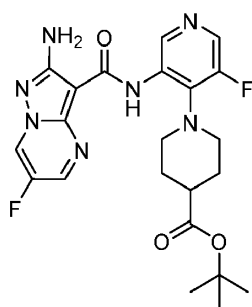
fare reagire il composto di formula 28:

**28**

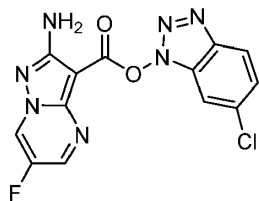
in condizioni di deprotezione adeguate per formare l'acido carbossilico.

Un'altra forma di realizzazione comprende fornire un processo per la preparazione di un composto di formu-

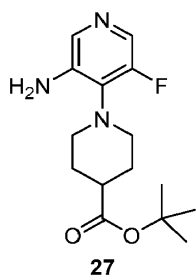
la 28:

**28**

fare reagire il composto di formula 6a*:

**6a***

con un composto di formula 27:



in condizioni adeguate per formare un legame ammidico.

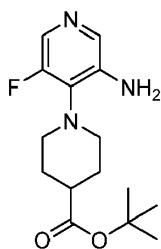
In alcune forme di realizzazione, le condizioni idonee per formare il legame ammidico comprendono far reagire il composto di formula 30 con il composto di formula 25 in presenza di un partner di accoppiamento ammidico, un solvente aprotico e una base. In altre forme di realizzazione il solvente aprotico è selezionato indipendentemente tra NMP, DMF o tetraidrofurano. In ancora altre forme di realizzazione il solvente aprotico è tetraidrofurano. In un'altra forma di realizzazione, la base è un'ammina alifatica. In ancora un'altra forma di realizzazione, la base è DIPEA. In alcune forme di realizzazione, il partner di accoppiamento ammidico è selezionato indipendentemente da TBTU o TCTU. In una o più forme di realizzazione, il partner di accoppiamento ammidico è TCTU.

In altre forme di realizzazione, condizioni di deprotezione idonee comprendono far reagire il composto di formula 28 con un acido in presenza di un solvente.

In alcune forme di realizzazione, l'acido è HCl. In un'altra forma di realizzazione, il solvente è 1,4-diossano.

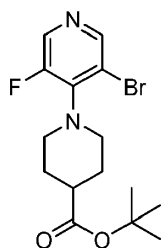
In ancora un'altra forma di realizzazione, condizioni idonee per formare il legame ammidico comprendono far reagire il composto di formula 6a* con il composto di formula 27 in un solvente aprotico sotto calore. In ancora altre forme di realizzazione il solvente aprotico è selezionato indipendentemente tra NMP, piridina o DMF. In un'altra forma di realizzazione il solvente aprotico è piridina. In alcune forme di realizzazione, la reazione viene condotta a una temperatura di almeno 80 °C.

Un altro aspetto della presente descrizione fornisce un processo per preparare un composto di formula 27:



27

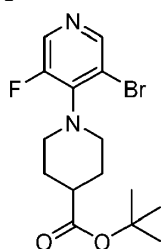
comprendente il passaggio di fare reagire un composto di formula 26:

**26**

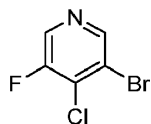
in condizioni adeguate per formare un'ammina.

In alcune forme di realizzazione, condizioni adatte per formare un'ammina comprendono fare reagire il composto di formula 27 sotto condizioni di amminazione di Buchwald-Hartwig, note a coloro che sono esperti nell'arte.

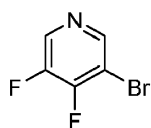
Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce un processo per preparare un composto di formula 26:

**26**

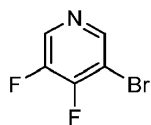
1) facendo reagire un composto di formula 18:

**18**

in condizioni di scambio di alogeno idonee per generare il composto di formula 32

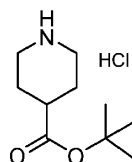
**32** ,

e 2) facendo reagire il composto di formula 32:



32

con un composto di formula 22:

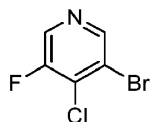


22

in condizioni di spostamento adatte.

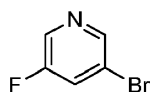
In alcune forme di realizzazione, condizioni di scambio alogeno idonee comprendono far reagire il composto di formula 18 con un potassio fluoruro in presenza di un solvente aprotico e un catalizzatore di trasferimento di fase. In altre forme di realizzazione il solvente aprotico è selezionato indipendentemente tra DMSO, DMF o solfolano. In ancora altre forme di realizzazione, il catalizzatore di trasferimento di fase è Me_4NCl . In ancora altre forme di realizzazione, condizioni di spostamento idonee comprendono far reagire il composto di formula 32 con un composto di formula 22 in presenza di una base. In un'altra forma di realizzazione, la base è un'ammina alifatica. In alcune forme di realizzazione, l'ammina alifatica è DIPEA.

Altre forme di realizzazione della presente descrizione forniscono un processo per preparare un composto di formula 18:



18

fare reagire il composto di formula 31:



31

in condizioni di alogenazione adatte.

In alcune forme di realizzazione, condizioni di alogenazione idonee comprendono 1) far reagire il composto di formula 31 con una base per generare un anione; e 2) far reagire l'anione con un agente clorurante. In ancora un'altra forma di realizzazione, la base è LDA. In un'altra forma di realizzazione, l'agente clorurante è 1,1,1,2,2,2-esacloroetano.

Ai fini di questa domanda, si comprenderà che i termini forma di realizzazione, esempio e aspetto sono usati in modo intercambiabile.

Ai fini di questa domanda, si comprenderà che quando due occorrenze di J^0 , insieme a Q^1 , formano un sistema ad anello a ponte, le due occorrenze di J^0 sono attaccate ad atomi separati di Q^1 . Inoltre, quando due occorrenze di J_R , insieme a Q^2 , formano un siste-

ma ad anello a ponte, le due occorrenze di J^R sono attaccate agli atomi separati di Q^2 . Inoltre, quando due occorrenze di J^T , insieme a Q^3 , formano un sistema ad anello a ponte, le due occorrenze di J^T sono collegate agli atomi separati di Q^3 . Inoltre, quando due occorrenze di J^W , insieme a W , formano un sistema ad anello a ponte, le due occorrenze di J^W sono collegate a atomi separati di W . Infine, quando due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte, le due occorrenze di J^G sono collegate agli atomi separati dell'Anello D.

Gli esperti del ramo comprenderanno che la freccia in $\rightarrow O$ rappresenta un legame dativo.

I composti di questa descrizione includono quelli descritti in generale nel presente documento e sono ulteriormente illustrati mediante le classi, sottoclassi e specie divulgate nel presente documento. Nell'uso fattone nella presente, si applicheranno le seguenti definizioni, se non altrimenti indicato. Ai fini di questa descrizione, gli elementi chimici sono identificati in conformità alla tavola periodica degli elementi versione CAS, all'Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. In aggiunta, principi generali di chimica organica sono descritti in "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sau-

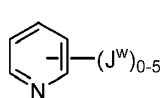
salito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., a cura di: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Come descritto nel presente documento, un intervallo numerico specificato di atomi, include qualsiasi numero intero al suo interno. Ad esempio, un gruppo avente da 1-4 atomi può avere 1, 2, 3 o 4 atomi.

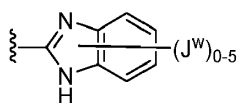
Come descritto nel presente documento, i composti della descrizione possono essere facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti, come generalmente illustrato nel presente documento o come esemplificato da classi, sottoclassi e specie particolari della descrizione. Sarà apprezzato che la frase "facoltativamente sostituito" è usata in modo intercambiabile con la frase "sostituito o non sostituito". In generale, il termine "sostituito", se preceduto o meno dal termine "facoltativamente", si riferisce alla sostituzione di radicali idrogeno in una data struttura con il radicale di un sostituito specificato. Se non altrimenti indicato, un gruppo facoltativamente sostituito può avere un sostituito in corrispondenza di ciascuna posizione sostituibile del gruppo e, quando più di una posizione in qualsiasi struttura data può essere sostituita con più di un sostituito selezionato da un gruppo specificato, il sostituito

può essere uguale o diverso in corrispondenza di ogni posizione. Combinazioni di sostituenti previste da questa descrizione sono preferibilmente quelle che determinano la formazione di composti stabili o chimicamente realizzabili.

Se non altrimenti indicato, un sostituente connesso mediante un legame ricavato dal centro di un anello significa che il sostituente può essere legato a qualsiasi posizione nell'anello. Nell'esempio i che segue, ad esempio, J^w può essere legato a qualsiasi posizione sull'anello piridilico. Per anelli biciclici, un legame ricavato attraverso entrambi gli anelli indica che il sostituente può essere legato da qualsiasi posizione dell'anello biciclico. Nell'esempio ii che segue, ad esempio, J^w può essere legato all'anello a 5 elementi (sull'atomo di idrogeno, ad esempio) e all'anello a 6 elementi.



i



ii

Il termine "stabile", come usato nel presente documento, si riferisce a composti che non sono sostanzialmente alterati quando sottoposti a condizioni per consentire la loro produzione, individuazione, recupero, purificazione e uso per uno o più degli scopi divulgati nel presente documento. In alcune forme di

realizzazione, un composto stabile o composto chimicamente fattibile è quello che non è sostanzialmente alterato, quando mantenuto a una temperatura minore o uguale a 40°C in assenza di umidità o altre condizioni chimicamente reattive, per almeno una settimana.

Il termine "legame dativo", come usato nella presente, è definito come il legame di coordinamento formato sull'interazione tra specie molecolari, una delle quali funge da donatore e l'altra come accettore della coppia di elettroni da condividere nel complesso formato.

Il termine "alifatico" o "gruppo alifatico", come usato nel presente documento, significa una catena di idrocarburi a catena lineare (vale a dire non ramificati), ramificati o ciclici, sostituiti o non sostituiti, che è completamente satura o che contiene una o più unità di insaturazione, che ha un singolo punto di attacco al resto della molecola.

Se non diversamente specificato, i gruppi alifatici contengono 1-20 atomi di carbonio alifatici. In alcune forme di realizzazione i gruppi alifatici contengono 1-10 atomi di carbonio alifatici. In altre forme di realizzazione, i gruppi alifatici contengono 1-8 atomi di carbonio alifatici. In ancora altre forme di realizzazione, gruppi alifatici contengono 1-6 atomi

di carbonio alifatici e in ancora altre forme di realizzazione, gruppi alifatici contengono 1-4 atomi di carbonio alifatici. Gruppi alifatici possono essere gruppi lineari o ramificati, sostituiti o non sostituiti alchile, alchenile o alchinile. Esempi specifici includono, senza limitazione alcuna, metile, etile, isopropile, n-propile, sec-butile, vinile, n-butenile, etinile e terz-butile. I gruppi alifatici possono anche essere ciclici o avere una combinazione di gruppi lineari o ramificati e ciclici. Esempi di tali tipi di gruppi alifatici includono, ma non sono limitati a ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloesenile, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropile}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-cicloesile}$.

Il termine "cicloalifatico" (o "carbociclo" o "carbociclile") si riferisce a un idrocarburo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monociclico o idrocarburo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ biciclico che è completamente saturo o che contiene una o più unità di insaturazione, ma che non è aromatico, che ha un unico punto di attacco al resto della molecola, in cui qualsiasi anello individuale in detto sistema ad anelli biciclici ha 3-7 elementi. Esempi di gruppi cicloalifatici includono, senza limitazione alcuna, gruppi cicloalchile e cicloalchenile. Esempi specifici

ci includono, senza limitazione alcuna, cicloesile, ciclopropile e ciclobutile.

Il termine "eterociclo", "eterocicclile", o "eterociclico" come usato nel presente documento, significa sistemi ad anello non aromatico monociclico, biciclico o triciclico, in cui uno o più elementi dell'anello sono un eteroatomo indipendentemente selezionato. In alcune forme di realizzazione, il gruppo "eterociclo", "eterocicclile" o "eterociclico" ha da tre a quattordici elementi di anello in cui uno o più elementi di anello sono un eteroatomo selezionato indipendentemente da ossigeno, zolfo, azoto o fosforo e ciascun anello nel sistema contiene da 3 a 7 elementi di anello.

Esempi di eterocicli includono, senza limitazione alcuna, 3-1H-benzimidazol-2-one, 3-(1-alchil)-benzimidazol-2-one, 2-tetraidrofuranile, 3-tetraidrofuranile, 2-tetraidrotiofenile, 3-tetraidrotiofenile, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinile, 2-pirrolidinile, 3-pirrolidinile, 1-tetraidropiperazinile, 2-tetraidropiperazinile, 3-tetraidropiperazinile, 1-piperidinile, 2-piperidinile, 3-piperidinile, 1-pirazolinile, 3-pirazolinile, 4-pirazolinile, 5-

pirazolinile, 1-piperidinile, 2-piperidinile, 3-piperidinile, 4-piperidinile, 2-tiazolidinile, 3-tiazolidinile, 4-tiazolidinile, 1-imidazolidinile, 2-imidazolidinile, 4-imidazolidinile, 5-imidazolidinile; indolinile, tetraidrochinolinile, tetraidroisochinolinile, benzotiolano, benzoditiano e 1,3-diidro-imidazol-2-one.

Gruppi ciclici (ad esempio, cicloalifatici ed eterocicli) possono essere linearmente fusi, a ponte o spirociclici.

Il termine "eteroatomo" significa uno o più atomi di ossigeno, zolfo, azoto, fosforo o silicone, (inclusa qualsiasi forma ossidata di azoto, zolfo, fosforo o silicio; la forma quaternizzata di qualsiasi azoto basico o; un atomo di azoto sostituibile di un anello eterociclico, ad esempio N (come in 3,4-diidro-2H-pirrolile), NH (come in pirrolidinile) o NR^+ (come in pirrolidinile N-sostituito)).

Il termine "insaturo", come usato nel presente documento, significa che una porzione funzionale ha una o più unità di insaturazione. Come è noto al tecnico del ramo, i gruppi insaturi possono essere parzialmente insaturi o completamente insaturi. Esempi di gruppi parzialmente insaturi includono, senza limitazione alcuna, butene, cicloesene e tetraidropiridina.

Gruppi completamente insaturi possono essere aromatici, anti-aromatici o non aromatici. Esempi di gruppo completamente insaturi includono, senza limitazione alcuna, fenile, cicloottatetraene, piridile, tienile e 1-metilpiridin-2(1H)-one.

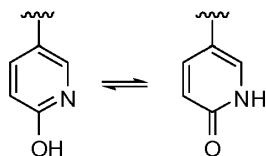
Il termine "alcossi" o "tioalchile", come usato nel presente documento, si riferisce a un gruppo alchile, come definito in precedenza, attaccato attraverso un atomo di ossigeno ("alcossi") o zolfo ("tioalchile"). I termini "aloalchile", "aloalchenile", "aloalifatico" e "aloalcossi" significano alchile, alchenile o alcossi, a seconda del caso, sostituito con uno o più atomi di alogeno. Questo termine include gruppi alchile perfluorurati come $-CF_3$ e $-CF_2CF_3$.

I termini "alogeno", "alo" significano F, Cl, Br o I. Il termine "arile" usato da solo o come parte di una porzione funzionale più grande come in "arilalchile", "arilalcossi" o "arilossialchile", si riferisce a sistemi ad anelli monociclici, biciclici o triciclici, aventi un totale di, da cinque a quattordici elementi di anello, in cui almeno un anello nel sistema è aromatico e in cui ciascun anello nel sistema contiene da 3 a 7 elementi di anello. Il termine "arile" può essere usato in modo intercambiabile con il termine "anello arilico".

Il termine "eteroarile", usato da solo o come parte di una porzione funzionale più grande come in "eteroarilalchile" o "eteroarilalcossi", si riferisce a sistemi ad anelli monociclici, biciclici e triciclici aventi un totale di, da cinque a quattordici elementi di anello, in cui almeno un anello nel sistema è aromatico, almeno un anello nel sistema contiene uno o più eteroatomi e in cui ciascun anello nel sistema contiene da 3 a 7 elementi di anello. Il termine "eteroarile" può essere usato in modo intercambiabile con il termine "anello eteroarilico" o il termine "eteroaromatico". Esempi di anelli eteroarilici includono, senza limitazione alcuna, 2-furanile, 3-furanile, N-imidazolile, 2-imidazolile, 4-imidazolile, 5-imidazolile, benzimidazolile, 3-isossazolile, 4-isossazolile, 5-isossazolile, 2-ossazolile, 4-ossazolile, 5-ossazolile, N-pirrolile, 2-pirrolile, 3-pirrolile, 2-piridile, 3-piridile, 4-piridile, 2-pirimidinile, 4-pirimidinile, 5-pirimidinile, piridazinile (ad esempio, 3-piridazinile), 2-tiazolile, 4-tiazolile, 5-tiazolile, tetrazolile (ad esempio, 5-tetrazolile), triazolile (ad esempio, 2-triazolile e 5-triazolile), 2-tienile, 3-tienile, benzofurile, benzotiofenile, indolile (ad esempio, 2-indolile), pirazolile (ad esempio, 2-

pirazolile), isotiazolile, 1,2,3-ossadiazolile, 1,2,5-ossadiazolile, 1,2,4-ossadiazolile, 1,2,3-triazolile, 1,2,3-tiadiazolile, 1,3,4-tiadiazolile, 1,2,5-tiadiazolile, purinile, pirazinile, 1,3,5-triazinile, chinolinile (ad esempio, 2-chinolinile, 3-chinolinile, 4-chinolinile), e isochinolinile (ad esempio, 1-isochinolinile, 3-isochinolinile, o 4-isochinolinile).

Resta inteso che il termine "eteroarile" include certi tipi di anelli eteroarilici che esistono in equilibrio tra due forme differenti. Più specificamente, ad esempio, specie come idropiridina e piridinone (e analogamente idrossipirimidina e pirimidinone) intendono annoverate nella definizione di "eteroarile".



Il termine "gruppo che protegge" e "gruppo protettivo" come usati nel presente documento sono intercambiabili e si riferiscono a un agente usato per bloccare temporaneamente uno o più gruppi funzionali desiderati in un composto con siti reattivi multipli. In certe forme di realizzazione, un gruppo protettivo ha uno o più o preferibilmente tutte le seguenti caratteristiche: a) è aggiunto selettivamente a un

gruppo funzionale in buona resa per dare un substrato protetto cioè b) stabile a reazioni che si verificano in uno o più degli altri siti reattivi; e c) è selettivamente rimovibile in buona resa mediante agenti che non attaccano il gruppo funzionale rigenerato, deprotetto. Come sarà compreso dal tecnico del ramo, in alcuni casi, i reagenti non attaccano altri gruppi reattivi nel composto. In altri casi, i reagenti possono anche reagire con altri gruppi reattivi nel composto. Esempi di gruppi protettivi sono indicati in dettaglio in Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", terza edizione, John Wiley & Sons, New York: 1999 (e altre edizioni del libro). Il termine "gruppo protettivo azoto", come usato nel presente documento, si riferisce a un agente usato per bloccare temporaneamente uno o più siti reattivi di azoto desiderati in un composto multifunzionale. Gruppi protettivi azoto preferiti possiedono anche le caratteristiche esemplificate per un gruppo protettivo precedente e sono indicati nel dettaglio anche certi gruppi protettivi azoto esemplificativi nel capitolo 7 in Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", terza edizione, John Wiley & Sons, New York: 1999.

In alcune forme di realizzazione, un'unità di metilene di una catena alchilica o alifatica è facoltativamente sostituita con un altro atomo o gruppo. Esempi di tali atomi o gruppi includono, senza limitazione alcuna, azoto, ossigeno, zolfo, $-C(O)-$, $-C(=N-CN)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NOR)-$, $-SO-$, e $-SO_2-$. Questi atomi o gruppi possono essere combinati per formare gruppi più ampi. Esempi di tali gruppi includono, senza limitazione alcuna, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$ e $-NRSO_2NR-$, in cui R è, ad esempio, H o C_{1-6} alifatico. Resta inteso che questi gruppi possono essere legati a unità di metilene della catena alifatica tramite legami singoli, doppi o tripli. Un esempio di una sostituzione opzionale (atomo di azoto in questo caso) che è legata alla catena alifatica tramite un legame doppio, sarà $-CH_2CH=N-CH_3$. In alcuni casi, specialmente all'estremità terminale, una sostituzione opzionale può essere legata al gruppo alifatico tramite un legame triplo. Un esempio di questo è $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$. Resta inteso che, in questa situazione, il terminale azoto non è legato a un altro atomo.

Resta inteso che, il termine "unità di metilene" può riferirsi anche a unità di metilene ramificate o so-

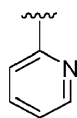
stituite. Ad esempio, in una porzione funzionale di isopropile $[-CH(CH_3)_2]$, un atomo di azoto (ad esempio, NR) che sostituisce la prima "unità di metilene" menzionata, risulta in dimetilammina $[-N(CH_3)_2]$. In esempi come questi, il tecnico del ramo comprende che l'atomo di azoto non avrà atomi aggiuntivi legati ad esso e, "R" da "NR" sarà assente in questo caso.

Se non altrimenti indicato, le sostituzioni facoltative formano un composto chimicamente stabile. Sostituzioni facoltative possono verificarsi nella catena e a ciascuna estremità della catena; vale a dire entrambi nel punto di attacco e/o anche all'estremità terminale. Due sostituenti opzionali possono essere anche adiacenti tra loro in una catena, fino a che non risulta in un composto chimicamente stabile. Ad esempio, un C_3 alifatico può essere facoltativamente sostituito da 2 atomi di azoto per formare $-C-N\equiv N$. Le sostituzioni facoltative possono sostituire completamente tutti gli atomi in una catena. Ad esempio, un C_3 alifatico può essere facoltativamente sostituito da $-NR-$, $-C(O)-$, e $-NR-$ per formare $-NRC(O)NR-$ (un'urea).

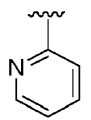
Se non altrimenti indicato, se la sostituzione avviene all'estremità terminale, l'atomo di sostituzione è legato a un atomo di idrogeno sull'estremità termina-

le. Ad esempio, se un'unità di metilene di $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ è stata facoltativamente sostituita con $-\text{O}-$, il composto risultante può essere $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Come altro esempio, se un'unità di metilene di $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ è stata facoltativamente sostituita con $-\text{NH}-$, il composto risultante può essere NHCH_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Resta inteso che, se l'atomo terminale non contiene alcun elettrone di valenza libero, l'atomo di idrogeno non è necessario all'estremità terminale (ad esempio, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$).

Se non altrimenti indicato, strutture illustrate nel presente documento sono intese anche includere tutte le forme isomeriche (ad esempio, enantiomerica, diastereomerica, geometrica, conformazionale e rotazionale) della struttura. Ad esempio, le configurazioni R e S per ciascun centro asimmetrico, isomeri a doppio legame (Z) e (E), e isomeri conformazionali (Z) e (E) sono inclusi in questa descrizione. Come è compreso al tecnico del ramo, un sostituyente può ruotare liberamente attorno a legami rotabili. Ad esempio, un sostituyente tracciato come



rappresenta anche



Pertanto, singoli isomeri stereochimici nonché miscele enantiomeriche e diasteromeriche, geometriche, conformazionali e rotazionali dei presenti composti rientrano nell'ambito della descrizione.

Se non altrimenti indicato, tutte le forme tautomeriche dei composti della descrizione rientrano nell'ambito della descrizione.

In aggiunta, se non altrimenti indicato, le strutture raffigurate nel presente documento intendono includere anche composti che differiscono soltanto per la presenza di uno o più atomi arricchiti isotopicamente. Ad esempio, composti aventi le presenti strutture, fatta eccezione per la sostituzione di idrogeno con deuterio o trizio, o la sostituzione di un atomo di carbonio con un atomo di carbonio arricchito con ^{13}C o ^{14}C , rientrano nell'ambito della descrizione. Tali composti sono utili, ad esempio, come strumenti o sonde analitici in saggi biologici.

Sali, solvati, clatrati, profarmaci e altri derivati farmaceuticamente accettabili

I composti descritti nella presente possono esistere in forma libera o laddove appropriato, come sali. Quei sali che sono farmaceuticamente accettabili sono

di particolare interesse poiché sono utili nella somministrazione dei composti descritti di seguito per scopi medici. Sali che non sono farmaceuticamente accettabili sono utili nei processi di fabbricazione, a scopi di isolamento e purificazione, e in alcuni casi, per l'uso nella separazione di forme stereoisomeriche dei composti della descrizione o dei loro intermedi.

Come usato nella presente, l'espressione "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce ai sali di un composto che sono, nell'ambito di un giudizio medico valido, adatti per uso a contatto coi tessuti degli esseri umani e degli animali inferiori senza effetti collaterali inopportuni come tossicità, irritazione, risposta allergica e simili, e che sono proporzionati a un rapporto rischio/beneficio ragionevole.

Sali farmaceuticamente accettabili sono ben noti nell'arte. Ad esempio, S. M. Berge et al. descrivono in dettaglio sali farmaceuticamente accettabili in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sali farmaceuticamente accettabili dei composti descritti nella presente includono quelli derivati da acidi e basi inorganici e organici idonei. Questi sali possono essere preparati in situ durante l'isolamento e la purificazione finali dei composti.

Laddove il composto descritto nella presente contiene un gruppo basico o un bioisostere sufficientemente basico, i sali di addizione acida possono anche essere preparati 1) facendo reagire il composto purificato nella sua forma a base libera con un acido organico o inorganico idoneo e 2) isolando il sale così formato. In pratica, i sali di addizione acido possono essere una forma più conveniente per l'uso e l'uso delle quantità di sale da usare della forma di base libera.

Esempi di sali da addizione di acidi farmaceuticamente accettabili non tossici sono sali di un gruppo aminico formato con sali inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico, acido solforico e acido perclorico o con acidi organici come acido acetico, acido ossalico, acido maleico, acido tartarico, acido citrico, acido succinico o acido malonico o mediante l'uso di altri metodi usati nell'arte come scambio ionico. Altri sali farmaceuticamente accettabili includono sali di adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzensolfonato, benzoato, bisolfato, borato, butirrato, canforato, canfor-solfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsolfato, etansolfonato, formato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato,

glicolato, emisolfato, eptanoato, esanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato, lattobionato, lattato, laurato, lauril solfato, malato, maleato, malonato, metansolfonato, 2-naftalensolfonato, nicotinato, nitrato, oleato, ossalato, palmitato, palmoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, stearato, succinato, solfato, tartrato, tiocianato, p-toluensolfonato, undecanoato, valerato, e simili.

Laddove il composto descritto nella presente contiene un gruppo carbossi o un bioisostere sufficientemente acido, i sali di addizione acida possono anche essere preparati 1) facendo reagire il composto purificato nella sua forma acida con una base organica o inorganica idoneo e 2) isolando il sale così formato. In pratica, l'uso dei sali di addizione di acido può essere più conveniente e l'uso del sale forma intrinsecamente quantità da usare della forma di base libera. Sali derivati da basi appropriate includono sali di metalli alcalini (ad esempio, sodio, litio e potassio), metalli alcalino-terrosi (ad esempio, magnesio e calcio), sali di ammonio e di $N^+(C_{1-4}alchil)_4$. Questa descrizione prevede anche la quaternizzazione di qualsiasi gruppo contenente azoto basico dei composti

divulgati qui. Acqua o prodotti dispersibili o solubili in olio possono essere ottenuti mediante tale quaternizzazione.

Sali di addizione di base includono sali di metalli e ammine farmaceuticamente accettabili. Sali di metalli adatti includono sodio, potassio, calcio, bario, zinco, magnesio, e alluminio. I sali di sodio e potassio sono solitamente preferiti. Ulteriori sali farmaceuticamente accettabili includono, ove appropriato, cationi non tossici di ammonio, ammonio quaternario e ammina formati usando controioni come alogenuro, idrossido, carbossilato, solfato, fosfato, nitrato, alchil solfonato inferiore e aril solfonato. Sali di addizione di base inorganici adatti vengono preparati a partire da basi di metalli che includono idruro di sodio, idrossido di sodio, potassio idrossido, idrossido di calcio, idrossido di alluminio, idrossido di litio, idrossido di magnesio, e idrossido di zinco e simili. Sali di addizione di base di ammina adatti vengono preparati da ammine che vengono usate di frequente nella chimica medica grazie alla loro bassa tossicità e accettabilità per uso medico. Ammoniaca, etilendiammina, N-metil-glucammina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenziletildiammina, cloroprocaina, dietanoloammina, procaina, N-

benzilfenetilammina, dietilammina, piperazina, tris(idrossimetil)-amminometano, idrossido di tetrametilammonio, trietilammina, dibenzilammina, efenamina, deidroabietilammina, N-etilpiperidina, benzi-
lammina, tetrametilammonio, tetraetilammonio, metil-
lammina, dimetilammina, trimetilammina, etilammina, amminoacidi basici, dicicloesilammina e simili sono esempi di sali di addizione di base adeguati.

Altri acidi, come basi, sebbene non di per sé farmaceuticamente accettabili, possono essere impiegati nella preparazione di sali utili come intermedi nell'ottenimento dei composti descritti nella presente e loro sali di addizione acida o basica farmaceuticamente accettabili.

Occorre comprendere che questa descrizione include miscele/combinazioni di differenti sali farmaceuticamente accettabili e anche miscele/combinazioni di composti in forma libera e sali farmaceuticamente accettabili.

I composti descritti nella presente possono anche esistere come solvati farmaceuticamente accettabili (ad esempio idrati) e clatrati. Come usato nella presente, il termine "solvato farmaceuticamente accettabile" è un solvato formato dall'associazione di una o più molecole di solvente farmaceuticamente accettabi-

li ad uno dei composti descritti nella presente. Il termine solvato include idrati (per esempio, emiidrato, monoidrato, diidrato, triidrato, tetraidrato e simili).

Come usato nella presente, il termine "idrato" si riferisce a un composto descritto nella presente oppure a un suo sale, che include inoltre una quantità stechiometrica o non stechiometrica di acqua legata mediante forze intermolecolari non covalenti.

Come usato nella presente, il termine "clatrato" significa un composto descritto nella presente o un suo sale sotto forma di un reticolo cristallino che contiene spazi (ad esempio canali) che hanno una molecola ospite (ad esempio, un solvente o acqua) intrappolata all'interno.

In aggiunta ai composti descritti nella presente, derivati o profarmaci farmaceutici accettabili di questi composti possono anche essere impiegati in composizioni per trattare o prevenire i disturbi identificati nella presente.

Un "derivato o profarmaco farmaceuticamente accettabile" include qualsiasi estere, sale di un estere o altri derivati o relativo sale farmaceuticamente accettabile di un composto descritto nella presente che, al momento della somministrazione a un riceven-

te, è in grado di fornire, direttamente o indirettamente, un composto descritto nella presente o un metabolita inibitoriamente attivo o relativo residuo. Derivati o profarmaci particolarmente favoriti sono quelli che aumentano la biodisponibilità dei composti quando tali composti vengono somministrati a un paziente (ad esempio, consentendo a un composto somministrato per via orale di essere più facilmente assorbito nel sangue) o che potenziano il rilascio del composto originario a un compartimento biologico (ad esempio, il cervello o sistema linfatico) rispetto alla specie progenitrice.

Come usato nella presente e se non diversamente indicato, il termine "profarmaco" indica un derivato di un composto che può idrolizzarsi, ossidarsi o altrimenti reagire in condizioni biologiche (in vitro o in vivo) per fornire un composto descritto nella presente. I profarmaci possono diventare attivi in seguito a tale reazione in condizioni biologiche, oppure possono avere attività nelle loro forme non reagite. Esempi di profarmaci contemplati nella presente descrizione includono, ma non sono limitati a, analoghi o derivatidi composti della descrizione che comprendono parti bioidrolizzabili come ammidi bioidrolizzabili, esteri bioidrolizzabili, carbammati bioidroliz-

zabili, carbonati bioidrolizzabili, ureidi bioidrolizzabili e analoghi di fosfato bioidrolizzabili. Altri esempi di profarmaci includono derivatidi composti descritti nella presente che comprendono parti di -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. I profarmaci possono tipicamente essere preparati usando metodi ben noti, come quelli descritti da BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (a cura di Manfred E. Wolff, 5^a ed.).

Abbreviazioni

Sono usate le seguenti abbreviazioni:

DMSO dimetilsolfossido

DCM diclorometano

ATP adenosina trifosfato

¹HNMR risonanza magnetica nucleare protonica

HPLC cromatografia liquida ad alta prestazione

LCMS cromatografia liquida-spettrometria di massa

Rt tempo di ritenzione

RT temperatura ambiente

TEA trietilammina

NMP N-metil-2-pirrolidone

TFA acido trifluoroacetico

Bp punto di ebollizione

DMF dimetilformammide

PTSA acido p-toluensolfonico

DIPEA N,N-diisopropiletilammina

mCPBA acido meta-cloroperossibenzoico

HOBt idrossibenzotriazolo

HATU 1-[Bis(dimetilammino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-ossidesafluorofosfato

TBTU 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato

T3P anidride propilfosfonica

COMU 1-[(1-(ciano-2-etossi-2-ossietilideneamminoossi)-dimetilamminomorfolino)]uronioesafluorofosfato

TCTU [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi-(dimetilammino)metilen]-dimetilammonio tetrafluoroborato

HBTU O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-esafluoro-fosfato

LDA Litio diisopropilammide

EDCI 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide

Usi del composto

Un aspetto di questa invenzione fornisce composti che sono inibitori di ATR-chinasi e quindi sono utili per il trattamento o attenuazione della gravità di una patologia, condizione, o disturbo in un soggetto o paziente, in cui ATR è implicato nella patologia, condizione o disturbo.

Come usati nella presente, i termini "soggetto" e "paziente" vengono usati in modo intercambiabile. I termini "soggetto" e "paziente" si riferiscono a un animale, e più specificamente a un essere umano. In una forma di realizzazione, il soggetto è un animale non umano come un ratto o un cane. In una forma di realizzazione preferita, il soggetto è un essere umano.

Un altro aspetto di questa descrizione fornisce composti che sono utili per il trattamento di patologie, disturbi e condizioni caratterizzate da proliferazione cellulare eccessiva o anomala. Tali patologie includono una patologia proliferativa o iperproliferativa. Esempi di patologie proliferative o iperproliferative includono, senza limitazione alcuna, cancro e disturbi mieloproliferativi.

In alcune forme di realizzazione, detti composti sono selezionati dal gruppo costituito da un composto di formula I-A. In un altro aspetto, detti composti sono selezionati dal gruppo costituito dalla formula I-B. In un altro aspetto, detti composti sono scelti dal gruppo costituito dalla formula I o I-A-1. Il termine "cancro" include, ma non è limitato ai seguenti cancri. Orali: cavità buccale, labbra, lingua, bocca, faAnelloe; Cardiaci: sarcoma (angiosarcoma, fibrosar-

coma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), missoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Polmonari: carcinoma broncogenico non a piccole cellule (a cellule squamose o epidermoide, a piccole cellule indifferenziate, a grandi cellule indifferenziate, adenocarcinoma), carcinoma alveolare (bronchiolare), adenoma, sarcoma, linfoma, amartoma condromatoso, mesotelioma bronchiali; Gastrointestinali: esofago (carcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma della laAnelloe), stomaco (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), pancreas (adenocarcinoma duttale, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumori carcinoidi, vipoma), intestino tenue o piccolo intestino (adenocarcinoma, linfoma, tumori carcinoidi, sarcoma di Karposi, leiomioma, emangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino crasso o grande intestino (adenocarcinoma, adenoma tubolare, adenoma villosa, amartoma, leiomioma), colon, colon-retto, coloretta-
le; retto, Tratto urogenitale: reni (adenocarcinoma, tumore di Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vescica e uretra (carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule di transizione, adenocarcinoma), prostata (adenocarcinoma, sarcoma), testicoli (seminoma, teratoma, carcinoma embrionale, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma a cellule in-

testinali, fibroma, fibroadenoma, tumori adenomatoidi, lipoma); Epatici: epatoma (carcinoma epatocellulare), colangiocarcinoma, epatoblastoma, angiosarcoma, adenoma epatocellulare, emangioma, passaggi biliari; Ossei: sarcoma osteogenico (osteosarcoma), fibrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma di Ewing, linfoma maligno (sarcoma del reticolo cellulare), mieloma multiplo, tumore a cellule giganti maligne, cordoma, osteocronfoma (eosstosi osteocartilaginee), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumori a cellule giganti; Sistema nervoso: cranio (osteoma, emangioma, granuloma, xantoma, osteite deformante), meningi (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosi), cervello (astrocitoma, medulloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, neurinoma, retinoblastoma, tumori congeniti), neurofibroma del midollo spinale, meningioma, glioma, e sarcoma); Ginecologici/femminili: utero (carcinoma endometriale), cervice (carcinoma cervicale, displasia cervicale pre-tumore), ovaie (carcinoma ovarico [cistoadenocarcinoma sieroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma non classificato], tumori a cellule della granulosa-tecali, tumori a cellule del Sertoli-Leydig, disger-

minoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma a cellule squamose, carcinoma intraepiteliale, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma botrioide (rabbdomiosarcoma embrionale), tube di Falloppio (carcinoma), mammella; Ematologici: sangue (leucemia mieloide [acuta e cronica], leucemia linfoblastica acuta, leucemia linfocitica cronica, patologie mieloproliferative, mieloma multiplo, sindrome mielodisplastica), malattia di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin [linfoma maligno] cellula cappelluta; disturbi linfoidi; Cutanei: melanoma maligno, carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma di Karposi, cheratoacantoma, nei, nevi displastici, lipoma, angioma, e dermatofibroma, cheloidi, psoriasi, Ghiandola tiroidea: carcinoma papillare della tiroide, carcinoma follicolare della tiroide; carcinoma indifferenziato della tiroide, carcinoma midollare della tiroide, neoplasia endocrina multipla di tipo 2A, neoplasia endocrina multipla di tipo 2B, cancro midollare familiare della tiroide, feocromocitoma, paraganglioma; e Ghiandole surrenali: neuroblastoma.

In alcune forme di realizzazione, il cancro è selezionato da un cancro polmonare o pancreatico. In alcune forme di realizzazione, il cancro è selezionato

da cancro polmonare, cancro del collo e testa, cancro pancreatico, cancro gastrico o cancro cerebrale. In ancora altre forme di realizzazione, il cancro è selezionato tra carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma polmonare a piccole cellule, cancro del pancreas, cancro del tratto biliare, cancro del collo e testa, cancro della vescica, cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro esofageo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare o cancro ovarico.

In alcune forme di realizzazione, il cancro è un cancro polmonare. In altre forme di realizzazione, il cancro polmonare è un carcinoma polmonare non a piccole cellule o un carcinoma polmonare a piccole cellule. In un'altra forma di realizzazione il cancro è carcinoma polmonare non a piccole cellule. In ancora un'altra forma di realizzazione il cancro polmonare è carcinoma polmonare squamoso non a piccole cellule.

Quindi, il termine "cellula cancerosa" come fornito nel presente documento, include una cellula afflitta da una qualsiasi delle condizioni identificate in precedenza. In alcune forme di realizzazione, il cancro è selezionato da cancro coloretale, della tiroide o della mammella. In altre forme di realizzazione il cancro è cancro mammario triplo negativo.

Il termine "disturbi mieloproliferativi", include disturbi come policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosi, sindrome ipereosinofila, leucemia mielomonocitica giovanile, mastocitosi sistemica, e disturbi ematopoietici, in particolare, leucemia mieloide acuta (AML), leucemia mieloide cronica (CML), leucemia promielocitica acuta (APL) e leucemia linfocitica acuta (ALL).

Composizioni farmaceutiche

La presente descrizione fornisce anche composti e composizioni che sono utili come inibitori di ATR-chinasi.

Un aspetto di questa descrizione fornisce composizioni farmaceuticamente accettabili che comprendono qualsiasi dei composti come descritto in precedenza e comprendono facoltativamente un trasportatore, adiuvante o veicolo farmaceuticamente accettabile.

Il trasportatore, adiuvante o veicolo farmaceuticamente accettabile, come usato nel presente documento, include qualsiasi e tutti i solventi, diluenti o altro veicolo liquido, adiuvanti di dispersione o sospensione, agenti tensioattivi, agenti isotonici, agenti addensanti o emulsionanti, conservanti, leganti solidi, lubrificanti e simili, adatti alla particolare forma farmaceutica desiderata. Remington's

Pharmaceutical Sciences, sedicesima edizione, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga vari trasportatori usati nella formulazione di composizioni farmaceuticamente accettabili e tecniche note per la relativa preparazione. Tranne che nella misura in cui qualsiasi mezzo trasportatore convenzionale sia incompatibile con i composti della descrizione, ad esempio producendo qualsiasi effetto biologico indesiderabile o altrimenti interagendo in maniera deleteria con qualsiasi altro(i) componente(i) della composizione farmaceuticamente accettabile, il suo uso è contemplato come rientrante nella portata di questa descrizione.

Alcuni esempi di materiali che possono servire come trasportatori farmaceuticamente accettabili includono, senza limitazione alcuna, scambiatori ionici, allumina, stearato di alluminio, lecitina, proteine sieriche come albumina sierica umana, sostanze tampone come fosfati, glicina, acido sorbico o potassio sorbato, miscele di gliceridi parziali di acidi grassi vegetali saturi, acqua, sali o elettroliti come protamina solfato, idrogeno fosfato di disodio, idrogeno fosfato di potassio, cloruro di sodio, sali di zinco, silice colloidale, magnesio trisilicato, polivinil pirrolidone, poliacrilati, cere, polimeri a

blocchi polietilene-poliossipropilene, lanolina, zuccheri come lattosio, glucosio e saccarosio; amidi come amido di mais e amido di patate; cellulosa e suoi derivati come sodio carbossimetil cellulosa, etilcellulosa e acetato di cellulosa; gomma adragante in polvere; malto; gelatina; talco; eccipienti come burro di cacao e cere per supposte; oli come olio di arachidi, olio di semi di cotone, olio di cartamo, olio di sesamo, olio di oliva, olio di mais e olio di semi di soia; glicoli come glicole propilenico o glicole polietilenico; esteri come etil oleato ed etil laurato; agar; agenti tamponanti come idrossido di magnesio e idrossido di alluminio; acido alginico; acqua priva di pirogeni; soluzione salina isotonica; soluzione di Anelloer; alcol etilico, e soluzioni di tampone fosfato, nonché altri lubrificanti compatibili non tossici come sodio lauril solfato e magnesio stearato, nonché agenti coloranti, agenti di rilascio, agenti di rivestimento, edulcoranti, agenti aromatizzanti e profumanti, conservanti e antiossidanti possono anche essere presenti nella composizione, secondo il giudizio del formulatore.

Terapie in Combinazione

Un altro aspetto di questa descrizione è diretto verso un composto o composizione per uso nel trattamento

del cancro in un soggetto che ne necessita, l'uso comprendente la somministrazione di un composto di questa descrizione o di un relativo sale farmaceuticamente accettabile e di un agente terapeutico aggiuntivo. In alcune forme di realizzazione, detto uso comprende la somministrazione sequenziale o cosomministrazione del composto o di un relativo sale farmaceuticamente accettabile e dell'agente terapeutico aggiuntivo.

Come usato nella presente, il termine "in combinazione" o "cosomministrazione" può essere usato in modo intercambiabile per fare riferimento all'uso di più di una terapia (per es., uno o molteplici agenti terapeutici). L'uso del termine non limita l'ordine in cui le terapie (per es. agenti terapeutici) vengono somministrate a un soggetto.

In alcune forme di realizzazione, detto agente terapeutico aggiuntivo è un agente anti-cancro. In altre forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente di danneggiamento del DNA. In ancora altre forme di realizzazione, detto agente terapeutico è selezionato da radioterapia, chemioterapia o altri agenti tipicamente usati in combinazione con radioterapia o chemioterapia, come radiosensibilizzanti e chemiosensibilizzanti. In ancora altre forme di

realizzazione, detto agente terapeutico aggiuntivo è una radiazione ionizzante.

Come è noto al tecnico del ramo, radiosensibilizzanti sono agenti che possono essere usati in combinazione con radioterapia. Radiosensibilizzanti funzionano in vari modi differenti, ad esempio, senza limitazione alcuna, rendendo le cellule cancerose più sensibili a radioterapia, funzionando in sinergia con la radioterapia per fornire un effetto sinergico migliorato, agendo in modo addizionale con radioterapia o proteggendo cellule sane circostanti da danneggiamento causato da radioterapia. Analogamente, chemiosensibilizzanti sono agenti che possono essere usati in combinazione con chemioterapia. Analogamente, chemiosensibilizzanti funzionano in vari modi differenti, incluso, senza limitazione alcuna, rendendo le cellule cancerose più sensibili a chemioterapia, funzionando in sinergia con la chemioterapia per fornire un effetto sinergico migliorato, agendo in modo addizionale a chemioterapia o proteggendo cellule sane circostanti da danneggiamento causato da chemioterapia.

Esempi di agenti di danneggiamento del DNA che possono essere usati in combinazione con i composti di questa descrizione includono, senza limitazione alcuna, agenti platinanti, come carboplatino, nedaplati-

no, satraplatino e altri derivati; inibitori di Topo I, come topotecano, irinotecano/SN38, rubitecano e altri derivati; antimetaboliti, come folati (metotrexato, pemetrexed e parenti); antagonisti di purina e antagonisti di pirimidina (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracile (5FU) e parenti); agenti alchilanti, come mostarde azotate (ciclofosfamide, melfalan, clorambucile, mecloretamina, ifosfamide e parenti); nitrosouree (ad esempio, carmustina); triazene (dacarbazina, temozolomide); Alchil solfonati (ad esempio, busulfano); procarbazina e aziridine; antibiotici, come idrossiurea, antracicline (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e altri derivati); antracenedioni (mitoxantrone e parenti); famiglia degli Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomomicina); e luce ultravioletta.

Altre terapie o agenti anticancro che possono essere usati in combinazione con agenti inventivi della presente descrizione includono, intervento chirurgico, radioterapia (per citarne alcuni, radiazione gamma, radioterapia a fascio di neutroni, radioterapia a fascio di elettroni, protonterapia, brachiterapia e isotopi radioattivi sistemici, per citarne alcuni), terapia endocrina, modificatori della risposta biolo-

gica, (interferoni, interleuchine e fattore di necrosi tumorale (TNF) per citarne alcuni), ipertermia e crioterapia, agenti per attenuare qualsiasi effetto avverso (ad esempio, antiemetici) e altri farmaci chemioterapici approvati, inclusi, senza limitazione alcuna, agenti di danneggiamento del DNA elencati nel presente documento, antimicotici (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofillotossine (etoposide, irinotecano, topotecano), nitrosouree (carmustina, lomustina), ioni inorganici (cisplatino, carboplatino), enzimi (asparaginasi), ed ormoni (tamoxifene, leuprolide, flutamide, e megestrolo), Glevec™, adriamicina, desametasone, e ciclofosfamide.

Un composto della presente descrizione può anche essere utile per trattare il cancro in combinazione con qualsiasi dei seguenti agenti terapeutici: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleuchina (Prokine®); aldesleuchina (Proleukin®); alemtuzumab (Campath®); alitretinoina (Panretin®); allopurinolo (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozolo (Arimidex®); triossido di arsenico (Trisenox®); asparaginasi (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); capsule di bexarotene (Targretin®); gel di bexarotene (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfano endo-

venoso (Busulfex®); busulfano orale (Myleran®); calusterone (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbitux®); clorambucile (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamide (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamide (Cytosan Injection®); ciclofosfamide (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomiale (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicin D (Cosmegen®); darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomiale (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileuchina diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomiale (Doxil®); dromostanolone propionato (dromostanolone®); dromostanolone propionato (masterone injection®); soluzione B di Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etoposide fosfato (Etopophos®);

etoposide, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®);
filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarteriosa)
(FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracile, 5-FU
(Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®);
gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina
(Mylotarg®); goserelin acetato (Zoladex Implant®);
goserelin acetato (Zoladex®); istrelina acetato (Histrel
implant®); idrossiurea (Hydrea®); ibritumomab
tiuxetano (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamide
(IFEX®); imatinib mesilato (Glevec®); interferone alfa 2a
(Roferon A®); interferone alfa-2b (Intron A®); irinotecano
(Camptosar®); lenalidomide (Revlimid®); letrozolo (Femara®);
leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); leuprolide acetato
(Eli-gard®); levamisolo (Ergamisol®); lomustina, CCNU
(CeeBU®); mecloretamina, mostarda azotata (Mustargen®);
megestrol acetato (Megace®); melfalan, L-PAM (Alkeran®);
mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®);
mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®);
metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®);
mitotano (Lysodren®); mitoxantrone (Novantrone®);
nandrolone fenpropionato (Durabolin-50®); nelarabina
(Arranon®); nofetumomab (Verluma®); oprelvekin
(Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel
(Paxene®); paclitaxel (Taxol®); particelle di

paclitaxel legate alla proteina (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasi (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasi (Onaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sodico (Photofrin®); procarbazina (Matulane®); chinacrina (Atabrine®); rasburicasi (Elitek®); rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); streptozocina (Zanosar®); sunitinib maleato (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifene (Nolvadex®); temozolomide (Temo-dar®); teniposide, VM-26 (Vumon®); testolattone (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecano (Hycamtin®); toremifene (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); tretinoina, ATRA (Vesanoid®); mostarda di uracile (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) e vorinostat (Zolinza®).

Per una disamina completa di terapie anti-cancro aggiornate, vedere all'indirizzo <http://www.nci.nih.gov/>, un elenco dei farmaci onco-

logici approvati dalla FDA all'indirizzo <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> e The Merck Manual, diciassettesima ed. 1999.

Composizioni per la somministrazione in un soggetto

Gli inibitori dell'ATR-chinasi o relativi sali farmaceutici possono essere formulati in composizioni farmaceutiche per la somministrazione ad animali o esseri umani. Queste composizioni farmaceutiche, che comprendono una quantità dell'inibitore dell'ATR efficace per trattare o prevenire le patologie o condizioni descritte nel presente documento e un trasportatore farmaceuticamente accettabile, sono un'altra forma di realizzazione della presente descrizione.

La quantità esatta di composto richiesta per il trattamento varierà da soggetto a soggetto, a seconda della specie, età e condizione generale del soggetto, della gravità del disturbo, del particolare agente, del suo modo di somministrazione e simili. I composti della descrizione sono preferibilmente formulati in forme unitarie di dosaggio per comodità di somministrazione e uniformità di dosaggio. L'espressione "forma farmaceutica unitaria", come usata nel presente documento, si riferisce a un'unità fisicamente discreta di agente appropriato per il trattamento del paziente. Resta inteso, tuttavia, che l'uso giorna-

liero totale dei composti e delle composizioni della presente descrizione verrà deciso dal medico curante nell'ambito di un appropriato giudizio medico. Il livello di dose efficace specifico per ciascun particolare paziente od organismo dipenderà da una varietà di fattori, inclusi il disturbo da trattare e la gravità del disturbo; l'attività dello specifico composto impiegato; la specifica composizione impiegata; l'età, il peso corporeo, la salute generale, il sesso e la dieta del paziente; il tempo di somministrazione, la via di somministrazione, e la velocità di escrezione dello specifico composto impiegato; la durata del trattamento; farmaci utilizzati in combinazione o simultaneamente allo specifico composto impiegato; e simili fattori ben noti nel campo medico. Il termine "paziente", nell'accezione qui utilizzata, indica un animale, preferibilmente un mammifero, e più preferibilmente un essere umano.

In alcune forme di realizzazione, queste composizioni comprendono inoltre facoltativamente uno o più agenti terapeutici aggiuntivi. Ad esempio, agenti chemioterapici o altri agenti antiproliferativi possono essere combinati con i composti di questa descrizione per trattare patologie proliferative e cancro. Esempi di agenti noti con cui queste composizioni possono esse-

re combinate, sono elencati in precedenza nella sezione "Politerapie" e anche in tutta la specificazione. Alcune forme di realizzazione forniscono un uso simultaneo, separato o sequenziale di una preparazione.

Modi di somministrazione e forme farmaceutiche

Le composizioni farmaceuticamente accettabili di questa invenzione possono essere somministrate ad esseri umani e altri animali per via orale, rettale, parenterale, intracisternale, intravaginale, intraperitoneale, topica (come mediante polveri, unguenti o gocce), buccale, come uno spray orale o nasale, o simili, a seconda della gravità del disturbo da trattare. In alcune forme di realizzazione i composti dell'invenzione possono essere somministrati oralmente o per via parenterale a livelli di dosaggio da circa 0,01 mg per kg a circa 50 mg per kg e preferibilmente da circa 1 mg per kg a circa 25 mg per kg di peso corporeo del soggetto al giorno, una o più volte al giorno, per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. In alternativa, la programmazione di dosaggio dei composti della presente invenzione può variare.

Forme farmaceutiche liquide per somministrazione orale includono, senza limitazione alcuna, emulsioni, microemulsioni, soluzioni, sospensioni, sciroppi ed

elisir farmaceuticamente accettabili. In aggiunta ai composti attivi, le forme di dosaggio liquide possono contenere diluenti inerti usati comunemente nell'arte come, per esempio, acqua o altri solventi, agenti solubilizzanti ed emulsionanti come alcol etilico, alcol isopropilico, etil carbonato, etil acetato, alcol benzilico, benzil benzoato, propilen glicole, 1,3-butilen glicole, dimetil formammide, oli (in particolare, oli di semi di cotone, arachidi, mais, granturco, oliva, ricino e sesamo), glicerolo, alcol tetraidrofurfurilico, polietilen glicoli ed esteri di acidi grassi di sorbitano e loro miscele. Oltre ai diluenti inerti, le composizioni orali possono includere anche adiuvanti come agenti umettanti, agenti emulsionanti e sospendenti, agenti edulcoranti, aromatizzanti e profumanti.

Le preparazioni iniettabili, ad esempio, sospensioni acquose od oleose iniettabili sterili, possono essere formulate secondo l'arte nota utilizzando agenti disperdenti o umettanti e agenti sospendenti adatti. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione, sospensione o emulsione iniettabile sterile in un diluente o solvente atossico accettabile per la via parenterale, come per esempio una soluzione in 1,3-butandiolo. Tra i veicoli e i solventi accettabili-

li che possono essere impiegati figurano acqua, soluzione di Anelloer, e soluzione di cloruro di sodio isotonica e conforme alla farmacopea statunitense. Inoltre, gli oli fissi sterili sono convenzionalmente impiegati come solvente o mezzo di sospensione. A tale scopo può essere impiegato qualsiasi olio fisso blando, inclusi mono- o digliceridi sintetici. Inoltre, acidi grassi come l'acido oleico sono utilizzati nella preparazione di sostanze iniettabili.

Le formulazioni iniettabili possono essere sterilizzate, per esempio, mediante filtrazione attraverso un filtro che trattiene i batteri, o mediante incorporazione di agenti sterilizzanti in forma di composizioni solide sterili, che possono essere dissolte o disperse in acqua sterile o in altro mezzo iniettabile sterile prima dell'uso.

Al fine di prolungare l'effetto di un composto della presente invenzione, è spesso desiderabile rallentare l'assorbimento del composto dall'iniezione sottocutanea o intramuscolare. Ciò può essere realizzato mediante l'uso di una sospensione liquida di materiale cristallino o amorfo con scarsa idrosolubilità. La velocità di assorbimento del composto dipende poi dalla sua velocità di dissoluzione che, a sua volta, può dipendere dalla dimensione dei cristalli e dalla

forma cristallina. In alternativa, l'assorbimento ritardato di una forma di composto somministrato per via parenterale è realizzato dissolvendo o sospendendo il composto in un trasportatore oleoso. Forme depot iniettabili sono realizzate formando matrici in microcapsula del composto in polimeri biodegradabili come polilattide-poliglicolide. A seconda del rapporto tra composto e polimero e della natura del particolare polimero impiegato, la velocità di rilascio del composto può essere controllata. Esempi di altri polimeri biodegradabili includono poli(ortoesteri) e poli(anidridi). Formulazioni depot iniettabili sono preparate anche intrappolando il composto in liposomi o microemulsioni che sono compatibili con i tessuti corporei.

Le composizioni per la somministrazione rettale o vaginale sono preferibilmente supposte che possono essere preparate miscelando i composti di questa invenzione con idonei eccipienti o veicolanti non irritanti, come burro di cacao, glicole polietilenico o una cera per supposte, i quali sono solidi a temperatura ambiente ma liquidi alla temperatura corporea e quindi si sciolgono nel retto o nella cavità vaginale e rilasciano il composto attivo.

Forme di dosaggio solide per la somministrazione orale includono capsule, compresse, pillole, polveri e granuli. In tali forme farmaceutiche solide, il composto attivo è miscelato con almeno un eccipiente o trasportatore inerte, farmaceuticamente accettabile, come citrato di sodio o fosfato dicalcico e/o a) riempitivi o sostanze per espandere come amidi, lattosio, saccarosio, glucosio, mannitolo e acido silicico; b) leganti come ad esempio carbossimetilcellulosa, alginati, gelatina, polivinilpirrolidone, saccarosio e acacia; c) umettanti come glicerolo; d) agenti disintegranti come agar-agar, carbonato di calcio, amido di patata o tapioca, acido alginico, alcuni silicati e carbonato di sodio; e) agenti ritardanti di soluzione come la paraffina; f) acceleratori di assorbimento come composti di ammonio quaternario; g) agenti bagnanti come ad esempio alcol cetilico e glicerolo monostearato; h) assorbenti come caolino e argilla di bentonite e i) lubrificanti come talco, stearato di calcio, stearato di magnesio, glicoli polietilenici solidi, sodio lauril solfato, e loro miscele. Nel caso di capsule, compresse e pillole, le forme di dosaggio possono anche comprendere agenti tamponanti.

Composizioni solide di tipo simile possono anche essere impiegate come riempitivi in capsule riempite di gelatina molle e dura usando tali eccipienti come lattosio o zucchero di latte nonché glicoli polietilenici a elevato peso molecolare e simili. Le forme farmaceutiche solide di compresse, confetti, capsule, pillole e granuli possono essere preparate con rivestimenti e gusci, come rivestimenti enterici e altri rivestimenti ben noti nell'arte della formulazione farmaceutica. Essi possono eventualmente contenere agenti opacizzanti e possono anche essere di composizione tale da rilasciare il principio attivo(i) solamente, o preferibilmente, in una determinata parte del tratto intestinale, eventualmente in un modo ritardato. Esempi di composizioni di incorporazione che possono essere utilizzate includono sostanze polimeriche e cere. Le composizioni solide di tipologia simile possono anche essere impiegate come riempitivi in capsule di gelatina molle e dura riempite, usando eccipienti quali lattosio o zucchero del latte nonché glicoli polietilenici a elevato peso molecolare e simili.

I composti attivi possono anche essere in forma micro-incapsulata con uno o più eccipienti come sotto-lineato in precedenza. Le forme farmaceutiche solide

di compresse, confetti, capsule, pillole e granuli possono essere preparate con rivestimenti e gusci, come rivestimenti enterici, rivestimenti a rilascio controllato e altri rivestimenti ben noti nell'arte della formulazione farmaceutica. In tali forme farmaceutiche solide il composto attivo può essere miscelato con almeno un diluente inerte, come saccarosio, lattosio o amido. Tali forme farmaceutiche possono anche comprendere, come di normale prassi, sostanze aggiuntive diverse dai diluenti inerti, ad esempio lubrificanti per pastigliatura e altri adiuvanti per la pastigliatura, come stearato di magnesio e cellulosa microcristallina. Nel caso di capsule, compresse e pillole, le forme farmaceutiche possono anche comprendere agenti tamponanti. Essi possono eventualmente contenere agenti opacizzanti e possono anche essere di composizione tale da rilasciare il principio attivo(i) solamente, o preferibilmente, in una determinata parte del tratto intestinale, eventualmente in un modo ritardato. Esempi di composizioni di incorporazione che possono essere utilizzate includono sostanze polimeriche e cere.

Le forme di dosaggio per la somministrazione topica o transdermica di un composto di questa invenzione includono unguenti, paste, creme, lozioni, gel, polve-

ri, soluzioni, spray, inalatori o cerotti. Il componente attivo è miscelato in condizioni sterili con un veicolante farmaceuticamente accettabile e qualsiasi conservante o tampone necessario che può essere richiesto. Anche formulazioni oftalmiche, gocce auricolare e gocce oculari sono contemplate nell'ambito di questa invenzione. In aggiunta, la presente invenzione contempla l'uso di cerotti transdermici, che hanno il vantaggio aggiunto di fornire erogazione controllata di un composto nell'organismo. Tali forme di dosaggio possono essere prodotte sciogliendo o disperdendo il composto nel mezzo corretto. Possono essere utilizzati anche potenziatori dell'assorbimento per aumentare il flusso del composto attraverso la cute. La velocità può essere controllata fornendo una membrana che controlla la velocità o disperdendo il composto in una matrice polimerica o gel.

Le composizioni della presente invenzione possono essere somministrate per via orale, parenterale, per inalazione spray, per via topica, rettale, nasale, buccale, vaginale o attraverso un serbatoio impiantato. Il termine "parenterale" come usato nel presente documento include, senza limitazione alcuna, tecniche di iniezione o infusione sottocutanea, endovenosa, intramuscolare, intra-articolare, intra-sinoviale,

intrasternale, intratecale, intraepatica, intralesionale e intracranica. Preferibilmente, le composizioni vengono somministrate per via orale, intraperitoneale o endovenosa.

Forme iniettabili sterili delle composizioni di questa invenzione possono essere una sospensione acquosa od oleosa. Queste sospensioni possono essere formulate secondo tecniche note nell'arte usando agenti disperdenti o umettanti e agenti di sospensione appropriati. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione o sospensione iniettabile sterile in un diluente o solvente atossico accettabile per via parenterale, ad esempio come una soluzione in 1,3-butandiolo. Tra i veicoli e i solventi accettabili che possono essere impiegati figurano acqua, soluzione di Anelloer e soluzione di cloruro di sodio isotonica. Inoltre, gli oli fissi sterili sono convenzionalmente impiegati come solvente o mezzo di sospensione. A tale scopo può essere impiegato qualsiasi olio fisso blando, inclusi mono- o digliceridi sintetici. Acidi grassi, quali acido oleico e suoi derivati gliceridi, sono utili nella preparazione di sostanze iniettabili, così come oli naturali farmaceuticamente accettabili, quali olio di oliva o olio di ricino, in particolare nelle loro versioni polios-

sietilate. Queste soluzioni o sospensioni oleose possono anche contenere un diluente o disperdente di alcol a catena lunga, quale carbossimetil cellulosa o agenti di dispersione simili che sono usati comunemente nella formulazione di forme di dosaggio farmaceuticamente accettabili tra cui emulsioni e sospensioni. Ai fini della formulazione possono anche essere usati altri tensioattivi usati comunemente, quali Tween, Span e altri agenti emulsionanti o potenziatori di biodisponibilità che sono usati comunemente nella produzione di forme di dosaggio solide, liquide o altre forme di dosaggio farmaceuticamente accettabili.

Le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono essere somministrate per via orale in qualsiasi forma farmaceutica accettabile per via orale, incluse, senza limitazione alcuna, capsule, compresse, sospensioni o soluzioni acquose. Nel caso di compresse per uso orale, i trasportatori comunemente usati includono, senza limitazione alcuna, lattosio e amido di mais. Vengono anche aggiunti solitamente agenti lubrificanti, quali stearato di magnesio. Per la somministrazione orale in forma di capsule, diluenti utili includono lattosio e amido di mais essiccato. Quando sono necessarie sospensioni acquose

per uso orale, il principio attivo viene combinato con agenti emulsionanti e di sospensione. Se lo si desidera, è possibile aggiungere alcuni agenti edulcoranti, aromatizzanti o coloranti.

In alternativa, le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono essere somministrate sotto forma di supposte per la somministrazione rettale. Queste possono essere preparate miscelando l'agente con un eccipiente non irritante appropriato che è solido a temperatura ambiente ma liquido a temperatura rettale e che pertanto si scioglierà nel retto per rilasciare il farmaco. Tali materiali includono, ma senza limitazione, burro di cacao, cera d'api e glicoli polietilenici.

Le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono anche essere somministrate per via topica, in particolare quando il bersaglio del trattamento include aree od organi facilmente accessibili mediante applicazione topica, incluse oculopatie, dermopatie o patologie del tratto intestinale inferiore. Formulazioni topiche appropriate vengono preparate facilmente per ciascuna di queste zone o organi.

L'applicazione topica per il tratto intestinale inferiore può essere effettuata in una formulazione per supposta rettale (vedere sopra) o in una formulazione

per clistere idonea. Possono anche essere usati cerotti transdermici per applicazione topica.

Per applicazioni topiche, le composizioni farmaceutiche possono essere formulate in un unguento idoneo contenente il componente attivo sospeso o dissolto in uno o più trasportatori. Trasportatori per la somministrazione topica dei composti di questa invenzione includono, ma non sono limitati a, olio minerale, petrolato liquido, petrolato bianco, propilenglicole, poliossietilene, composto di poliossipropilene, cera emulsionante e acqua. In alternativa, le composizioni farmaceutiche possono essere formulate in una lozione o crema idonea, contenente i componenti attivi sospesi o dissolti in uno o più trasportatori farmaceuticamente accettabili. Trasportatori idonei includono, ma senza limitazione, olio minerale, sorbitano monostearato, polisorbato 60, cetil esteri, cera, alcool cetearilico, 2-ottildodecanolo, alcol benzilico e acqua.

Per uso oftalmico, le composizioni farmaceutiche possono essere formulate come sospensioni micronizzate in soluzione salina sterile, isotonica a pH aggiustato, o preferibilmente come soluzioni in soluzione salina sterile, isotonica a pH aggiustato, con o senza un conservante come cloruro di benzalconio. In alter-

nativa, per usi oftalmici, le composizioni farmaceutiche possono essere formulate in un unguento quale petrolato.

Le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono anche essere somministrate mediante aerosol nasale o inalazione. Tali composizioni sono preparate secondo tecniche ben note nell'arte della formulazione farmaceutica e possono essere preparate come soluzioni in soluzione salina, impiegando alcol benzilico o altri conservanti adatti, promotori di assorbimento per potenziare la biodisponibilità, fluorocarburi e/o altri agenti solubilizzanti o di dispersione convenzionali.

La quantità di inibitore della protein-chinasi che può essere combinato con i materiali dei trasportatori per produrre una singola forma farmaceutica, varierà a seconda dell'ospite trattato, del particolare modo di somministrazione. Preferibilmente, le composizioni dovrebbero essere formulate in modo tale che un dosaggio di 0,01 - 100 mg/kg di peso corporeo/giorno dell'inibitore possa essere somministrato a un paziente che riceve queste composizioni. In alternativa, può essere somministrato un dosaggio di 0,01 - 50 mg/kg di peso corporeo/dose dell'inibitore a un paziente che riceve questi composti.

Resta anche inteso che un dosaggio e regime di trattamento specifici per qualsiasi particolare paziente dipenderanno da svariati fattori, inclusi l'attività dello specifico composto impiegato, l'età, peso corporeo, condizioni di salute generali, sesso, regime alimentare, tempo di somministrazione, velocità di escrezione, combinazione farmacologica e il parere del medico curante e la gravità della specifica malattia trattata. La quantità di inibitore dipenderà anche dalla particolare composizione.

Somministrazione con un altro agente

In base alle particolari condizioni da trattare o prevenire, mediate dalla protein-chinasi, ulteriori farmaci, che sono normalmente somministrati per trattare o prevenire tale condizione, possono essere somministrati insieme alle composizioni di questa invenzione.

Questi agenti aggiuntivi possono essere somministrati separatamente, come parte di un regime di dosaggio multiplo, dal composto o composizione contenente l'inibitore della protein-chinasi. In alternativa, questi agenti possono essere parte di una singola forma farmaceutica, miscelati insieme con l'inibitore della protein-chinasi in una singola composizione.

Un altro aspetto di questa invenzione è diretto verso un composto od una composizione per l'uso nel trattamento del cancro in un soggetto che ne necessita, l'uso comprendente la somministrazione sequenziale o cosomministrazione di un composto di questa invenzione o di un relativo sale farmaceuticamente accettabile e di un agente anti-cancro. In alcune forme di realizzazione, detto agente anti-cancro è selezionato da agenti platinanti, come cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino e altri derivati; inibitori di Topo I, come camptotecina, topotecano, irinotecano/SN38, rubitecano e altri derivati; antimetaboliti, come folati (metotrexato, pemetrexed e parenti); famiglia di purine (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, 6-mercaptopurina e parenti); famiglia di pirimidine (citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracile e parenti); agenti alchilanti, come mostarde azotate (ciclofosfamide, melfalan, clorambucile, mecloretamina, ifosfamide e parenti); nitrosouree (ad esempio, carmustina); triazeni (dacarbazina, temozolomide); Alchil solfonati (ad esempio, busulfano); procarbazina e aziridine; antibiotici, come idrossiurea, antracicline (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e altri derivati); antracenedioni (mitoxantrone e parenti); famiglia degli

Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina); e luce ultravioletta.

Un'altra forma di realizzazione fornisce la somministrazione di un composto di questa invenzione con un agente terapeutico aggiuntivo che inibisce o modula una proteina di riparazione per asportazione di base. In alcune forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base è selezionata tra UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA glicosilasi); APE1, APEX2 (endonucleasi AP); LIG1, LIG3 (DNA ligasi I e III); XRCC1 (LIG3 accessorio); PNK, PNKP (polinucleotide chinasi e fosfatasi); PARP1, PARP2 (Poli (ADP-ribosi) polimerasi); PolB, PolG (polimerasi); FEN1 (endonucleasi) o apratassina. In altre forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base è selezionata tra PARP1, PARP2 o PolB. In ancora altre forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base viene selezionata tra PART1 o PARP2. In alcune forme di realizzazione, l'agente è selezionato da Olaparib (noto anche come AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (noto anche come BSI-201 o SAR240550), Veliparib (noto anche come ABT-888), Rucaparib (noto anche come PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

Campioni biologici

Come inibitori di ATR-chinasi, i composti e le composizioni di questa invenzione sono utili anche nei campioni biologici. Un aspetto dell'invenzione riguarda l'inibizione dell'attività di ATR-chinasi in un campione biologico, il cui metodo comprende il contatto di detto campione biologico con un composto descritto nel presente documento o una composizione comprendente detto componente. Il termine "campione biologico", come usato nel presente documento, significa un campione in vitro o ex vivo incluse, senza limitazione alcuna, colture cellulari o relativi estratti; materiale biotico ottenuto da un mammifero o relativi estratti; e sangue, saliva, urina, feci, liquido seminale, lacrime o altri fluidi corporei o relativi estratti. Il termine "composti descritti nella presente" include composti della formula I, I-A, I-A-1, e I-B.

L'inibizione dell'attività di ATR-chinasi, in un campione biologico è utile per una varietà di scopi noti al tecnico del ramo. Esempi di tali scopi includono, senza limitazione alcuna, trasfusione ematica, trapianto di organo e conservazione di campioni biologici.

Studio di protein-chinasi

Un altro aspetto di questa invenzione riguarda lo studio di protein-chinasi in fenomeni biologici e patologici; lo studio di vie di trasduzione del segnale intracellulare mediate da tali protein-chinasi; e la valutazione comparativa di nuovi inibitori della protein-chinasi. Esempi di tali usi includono, senza limitazione alcuna, saggi biologici, come saggi enzimatici e saggi cellulari.

L'attività dei composti come inibitori della protein-chinasi può essere saggiata in vitro, in vivo o in una linea cellulare. I saggi in vitro includono saggi che determinano l'inibizione di attività chinasica o attività di ATPasi della chinasi attivata. Saggi in vitro alternati quantificano la capacità dell'inibitore di legarsi alla protein-chinasi e possono essere misurati mediante radiomarcatura dell'inibitore prima del legame, isolamento del complesso inibitore/chinasi e determinazione della quantità di legame radiomarcato o eseguendo un esperimento di competizione, in cui sono incubati nuovi inibitori con il legame chinasico a radioligandi noti. Condizioni dettagliate per la valutazione di un composto utilizzato in questa invenzione come un inibitore di ATR sono riportate negli esempi che seguono.

Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto od una composizione per l'uso nel modulare l'attività enzimatica mettendo a contatto un composto descritto nel presente documento con una ATR-chinasi.

Composto o composizione per l'uso nel trattamento

In un aspetto, la presente invenzione fornisce un un composto od una composizione per l'uso nel trattamento o attenuazione della gravità di una patologia, condizione o disturbo, in cui ATR-chinasi è implicata nello stato patologico. In un altro aspetto, la presente invenzione fornisce un composto od una composizione per l'uso per il trattamento o attenuazione della gravità di una patologia, condizione o disturbo dovuto a ATR-chinasi, in cui è implicata l'inibizione dell'attività enzimatica nel trattamento della patologia. In un altro aspetto, questa invenzione fornisce un composto od una composizione per l'uso per il trattamento o attenuazione della gravità di una patologia, condizione o disturbo con composti che inibiscono l'attività enzimatica legandosi all'ATR-chinasi. Un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per l'uso nel per il trattamento o attenuazione della gravità di una patologia, condizione o disturbo chinasi, mediante inibizione dell'attività

enzimatica di ATR-chinasi con un inibitore di ATR-chinasi.

Un aspetto dell'invenzione riguarda un composto od una composizione per l'uso nell'inibizione dell'attività di ATR-chinasi in un paziente, il quale uso comprende la somministrazione al paziente di un composto descritto nel presente documento o di una composizione comprendente detto composto. In alcune forme di realizzazione, detto uso è usato per trattare o prevenire una condizione selezionata da patologie proliferative e iperproliferative, come cancro.

Un altro aspetto di questa invenzione fornisce un composto od una composizione per l'uso per il trattamento, prevenzione o attenuazione della gravità di patologie proliferative o iperproliferative comprendente la somministrazione di una quantità efficace di un composto o una composizione farmaceuticamente accettabile comprendente un composto, a un soggetto che ne necessita. In alcune forme di realizzazione, detto uso è usato per trattare o prevenire cancro. In alcune forme di realizzazione, detto uso è usato per trattare o prevenire un tipo di cancro come tumori solidi. In ancora un'altra forma di realizzazione, detto cancro è selezionato dai seguenti cancri: Ora-
li: cavità buccale, labbra, lingua, bocca, faAnelloe;

Cardiaci: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), missoma, rabdomioma, fibroma, lipoma eteratoma; Polmonari: carcinoma broncogenico non a piccole cellule (a cellule squamose o epidermoide, a piccole cellule indifferenziate, a grandi cellule indifferenziate, adenocarcinoma), carcinoma alveolare (bronchiolare), adenoma bronchiale, sarcoma, linfoma, amartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinali: esofago (carcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma della lAnelloe), stomaco (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), pancreas (adenocarcinoma duttale, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumori carcinoidi, vipoma), intestino tenue (adenocarcinoma, linfoma, tumori carcinoidi, sarcoma di Karposi, leiomioma, emangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino crasso (adenocarcinoma, adenoma tubolare, adenoma villosa, amartoma, leiomioma), colon, colon-retto, coloretta-
le; retto, Tratto urogenitale: reni (adenocarcinoma, tumore di Wilm [nefroblastoma], linfoma), vescica e uretra (carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule di transizione, adenocarcinoma), prostata (adenocarcinoma, sarcoma), testicoli (seminoma, teratoma, carcinoma embrionale, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma a cellule intestinali,

fibroma, fibroadenoma, tumori adenomatoidi, lipoma); Epatici: epatoma (carcinoma epatocellulare), colangiocarcinoma, epatoblastoma, angiosarcoma, adenoma epatocellulare, emangioma, passaggi biliari; Ossei: sarcoma osteogenico (osteosarcoma), fibrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma di Ewing, linfoma maligno (sarcoma del reticolo cellulare), mieloma multiplo, tumore a cellule giganti maligne, cordoma, osteocronchoma (esostosi osteocartilaginee), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumori a cellule giganti; Sistema nervoso: cranio (osteoma, emangioma, granuloma, xantoma, osteite deformante), meningi (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosi), cervello (astrocitoma, medulloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, neurinoma, retinoblastoma, tumori congeniti), midollo spinale, neurofibroma, meningioma, glioma, e sarcoma); Ginecologici: utero (carcinoma endometriale), cervice (carcinoma cervicale, displasia cervicale pre-tumore), ovaie (carcinoma ovarico [cistoadenocarcinoma sieroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma non classificato], tumori a cellule della granulosa e tecali, tumori a cellule del Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno),

vulva (carcinoma a cellule squamose, carcinoma intraepiteliale, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma botrioide (rabbdomiosarcoma embrionale), tube di Falloppio (carcinoma), mammella; Cutanei: melanoma maligno, carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma di Kaposi, cheratoacantoma, nei, nevi displastici, lipoma, angioma, e dermatofibroma, cheloidi, psoriasi, Ghiandola tiroidea: carcinoma papillare della tiroide, carcinoma follicolare della tiroide; carcinoma midollare della tiroide, neoplasia endocrina multipla tipo 2A, neoplasia endocrina multipla tipo 2B, cancro midollare familiare della tiroide, feocromocitoma, paraganglioma; e Ghiandole surrenali: neuroblastoma.

In alcune forme di realizzazione, il cancro è selezionato da cancro descritti nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, detto cancro è cancro polmonare, cancro del collo e testa, cancro pancreatico, cancro gastrico o cancro cerebrale. In altre forme di realizzazione, il cancro è selezionato da un cancro polmonare o pancreatico.

In ancora altre forme di realizzazione, il cancro è selezionato tra carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma polmonare a piccole cellule, can-

cro del pancreas, cancro del tratto biliare, cancro del collo e testa, cancro della vescica, cancro del colon-retto, glioblastoma, cancro esofageo, cancro mammario, carcinoma epatocellulare o cancro ovarico.

In alcune forme di realizzazione, il cancro del polmone è un carcinoma polmonare a piccole cellule e gli agenti terapeutici aggiuntivi sono il cisplatino e l'etoposide. In altri esempi, il cancro del polmone è un carcinoma polmonare non a piccole cellule e gli agenti terapeutici aggiuntivi sono la gemcitabina e il cisplatino. In ancora altre forme di realizzazione, il carcinoma polmonare non a piccole cellule è carcinoma polmonare squamoso non a piccole cellule. In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro mammario e l'agente terapeutico aggiuntivo è il cisplatino. In altre forme di realizzazione il cancro è cancro mammario triplo negativo.

In certe forme di realizzazione, una "quantità efficace" del composto o composizione farmaceuticamente accettabile è quella quantità efficace al fine di trattare detta patologia. I composti e le composizioni, secondo l'uso della presente invenzione, possono essere somministrati usando qualsiasi quantità e qualsiasi via di somministrazione efficaci per il

trattamento o l'attenuazione della gravità di detta patologia.

Un aspetto fornisce un composto od una composizione per l'uso nell'inibire l'ATR in un paziente, l'uso comprendente la somministrazione di un composto qui descritto come qui descritto. Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto od una composizione per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso che comprende la somministrazione a un paziente di un composto qui descritto, in cui le variabili sono come qui definite.

Alcune forme di realizzazione comprendendo la somministrazione a detto paziente di un agente terapeutico aggiuntivo selezionato da un agente di danneggiamento del DNA; in cui detto agente terapeutico aggiuntivo è appropriato alla patologia essendo trattata; e detto agente terapeutico aggiuntivo è somministrato insieme a detto composto come una singola forma farmaceutica o separatamente da detto composto come parte di una forma farmaceutica multipla.

In alcune forme di realizzazione, detto agente di danneggiamento del DNA è selezionato da radiazione ionizzante, neocarzinostatina radiomimetica, un agente platinante, un inibitore di Topo I, un inibitore di Topo II, un antimetabolita, un agente di alchila-

zione, un alchil solfonato, un antimetabolita o un antibiotico. In altre forme di realizzazione, detto agente di danneggiamento del DNA è selezionato da radiazione ionizzante, un agente platinante, un inibitore di Topo I, un inibitore di Topo II o un antibiotico.

Esempi di agenti platinanti includono cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, satraplatino e altri derivati. Altri agenti platinanti includono lobaplatino e triplatino. Altri agenti platinanti includono tetranitrato, picoplatino, satraplatino, Pro-Lindac e aroplatino.

Esempi di inibitore di Topo I includono camptotecina, topotecano, irinotecano/SN38, rubitecano e altri derivati. Altri inibitori di Topo I includono belotecano.

Esempi di inibitori di Topo II includono etoposide, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, valrubicina, zorubicina e teniposide.

Esempi di antimetaboliti includono elementi dei folati, famiglia di purine (antagonisti delle purine), o famiglia di pirimidine (antagonisti delle pirimidine). Esempi di folati includono metotrexato, pemetrexed e parenti; esempi di famiglia delle purine in-

cludono tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina e parenti; esempi della famiglia di pirimidine includono citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracile (5FU) e parenti.

Alcuni altri esempi specifici di antimetaboliti includono amminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, fluorouracile, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e idrossiurea.

Esempi di agenti di alchilazione includono mostarde azotate, triazeni, solfonati alchilici, procarbazina e aziridine. Esempi di mostarde azotate includono ciclofosfamide, melfalan, clorambucile e parenti; esempi di nitrosouree includono carmustina; esempi di triazeni includono dacarbazina e temozolomide; esempi di solfonati alchilici includono busulfano.

Altri esempi specifici di agenti di alchilazione includono mecloretamina, ciclofosfamide, ifosfamide, trofosfamide, clorambucil, melfalan, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, streptozocina, busulfan, mannosulfan, treosulfan, carboquone, tiotepa, triaziquone, trietilenemelamina, procarbazina, dacarbazina, temozolomide, al-

tretamina, mitobronitolo, actinomicina, bleomicina, mitomicina e plicamicina.

Esempi di antibiotici includono mitomicina, idrossiurea; antracicline, antracenedioni, famiglia degli Streptomyces. Esempi di antracenedioni includono doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e altri derivati; esempi di antracenedioni includono mitoxantrone e parenti; esempi di famiglia degli Streptomyces includono bleomicina, mitomicina C e actinomicina.

In certe forme di realizzazione, detto agente platinante è cisplatino od oxaliplatino; detto inibitore di Topo I è camptotecina; detto inibitore di Topo II è etoposide; e detto antibiotico è mitomicina. In altre forme di realizzazione, detto agente platinante è selezionato da cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino; detto inibitore di Topo I è selezionato da camptotecina, topotecano, irinotecano/SN38, rubitecano; detto inibitore di Topo II è selezionato da Etoposide; detto antimetabolita è selezionato da un elemento dei folati, famiglia delle purine o famiglia delle pirimidine; detto agente alchilante è selezionato da mostarde azotate, nitrosouree, triazeni, alchil solfonati, procarbazina, o aziridine; e detto antibiotico è selezionato da idros-

siurea, antracicline, antracenedioni o famiglia degli Streptomyces.

In alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è una radiazione ionizzante. In altre forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è cisplatino o carboplatino. In ancora altre forme di realizzazione, detto agente terapeutico aggiuntivo è una etoposide. In ancora altre forme di realizzazione, detto agente terapeutico aggiuntivo è temozolomide.

In determinate forme di realizzazione, agente terapeutico aggiuntivo è selezionato da uno o più dei seguenti: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etoposide, temozolomide o radiazione ionizzante.

Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto od una composizione per uso per il trattamento del cancro del pancreas mediante la somministrazione di un composto qui descritto in combinazione con un altro trattamento noto per il cancro del pancreas. Un aspetto dell'invenzione include la somministrazione di un composto descritto nella presente in combinazione con gemcitabina. In alcune forme di realizzazione, il cancro del pancreas comprende una delle seguenti linee cellulari: PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1. Secondo un altro aspetto, il cancro comprende una

delle seguenti linee tumorali primarie: Panc-M o MRC5.

Un aspetto dell'invenzione include la somministrazione di un composto descritto nella presente in combinazione con la radioterapia. Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella abolizione del punto di controllo G2/M indotto da radiazioni mediante somministrazione di un composto qui descritto in combinazione con un trattamento con radiazione.

Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso per il trattamento del cancro del pancreas mediante la somministrazione alle cellule del cancro del pancreas di un composto qui descritto in combinazione con una o più terapie per il cancro. In alcune forme di realizzazione, il composto è combinato con chemioradiazione, chemioterapia e/o radioterapia. Come dovrebbe essere compreso da una persona esperta nell'arte, la chemioradiazione si riferisce a un regime di trattamento che include sia la chemioterapia (come gemcitabina) sia le radiazioni. In alcune forme di realizzazione, la chemioterapia è la gemcitabina.

Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso per aumentare la sensibilità

delle cellule di cancro pancreatico ad una terapia antitumorale selezionata tra gemcitabina o radioterapia somministrando di un composto qui descritto in combinazione con la terapia antitumorale.

In alcune forme di realizzazione, la terapia antitumorale è gemcitabina. In altre forme di realizzazione, la terapia antitumorale è la radioterapia. In ancora un'altra forma di realizzazione la terapia antitumorale è la chemioradiazione.

Un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella inibizione della fosforilazione di Chk1 (Ser 345) in una cellula tumorale pancreaticca, l'uso comprendente la somministrazione di un composto qui descritto dopo trattamento con gemcitabina (100 nM) e/o radiazione (6 Gy) a una cellula tumorale pancreatica.

Un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella radiosensibilizzazione di cellule tumorali ipossiche PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM mediante somministrazione di un composto qui descritto alla cellula tumorale in combinazione con radioterapia.

Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella sensibilizzazione di cellule tumorali ipossiche PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM som-

ministrando un composto qui descritto alla cellula tumorale in combinazione con gemcitabina.

Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella sensibilizzazione di cellule tumorali ipossiche PSN-1 e MiaPaCa-2 alla chemioradiazione mediante somministrazione di un composto qui descritto alle cellule tumorali in combinazione con chemioradiazione.

Ancora un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella interruzione dei punti di controllo del ciclo cellulare indotti da danneggiamento mediante somministrazione di un composto qui descritto in combinazione con una radioterapia alla cellula tumorale pancreatica.

Un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella inibizione della riparazione del danneggiamento del DNA mediante ricombinazione omologa in una cellula tumorale pancreatica mediante somministrazione di un composto qui descritto in combinazione con uno o più dei seguenti trattamenti: chemioradiazione, chemioterapia e radioterapia.

In alcune forme di realizzazione, la chemioterapia è la gemcitabina.

Un altro aspetto fornisce un composto od una composizione per uso nella inibizione della riparazione del

danneggiamento del DNA mediante ricombinazione omologa in una cellula tumorale pancreatica mediante somministrazione di un composto qui descritto in combinazione con gemcitabina e radioterapia.

In alcune forme di realizzazione, le cellule tumorali pancreatiche derivano da una linea cellulare pancreatica selezionata da PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1.

In altre forme di realizzazione, le cellule tumorali pancreatiche sono in un paziente oncologico.

Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto od una composizione per uso nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule, l'uso comprendente la somministrazione a un paziente di un composto qui descritto in combinazione con uno o più dei seguenti agenti terapeutici aggiuntivi: cisplatino o carboplatino, etoposide e radiazione ionizzante. Alcune forme di realizzazione comprendono la somministrazione ad un paziente di un composto descritto nella presente in combinazione con cisplatino o carboplatino, etoposide e radiazione ionizzante. In alcune forme di realizzazione la combinazione è cisplatino, etoposide e radiazione ionizzante. In altre forme di realizzazione la combinazione è carboplatino, etoposide e radiazione ionizzante.

Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto od una composizione per uso nella un composto od una composizione per uso promozione di morte cellulare in cellule cancerose, l'uso comprendente la somministrazione a un paziente di un composto qui descritto o di una composizione comprendente detto composto.

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o una composizione per l'uso nella prevenzione della riparazione cellulare del danno al DNA nelle cellule cancerose, l'uso comprendendo la somministrazione a un paziente di un composto qui descritto, o una composizione comprendente detto composto.

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o una composizione per l'uso nella prevenzione della riparazione cellulare causata da un danno al DNA nelle cellule cancerose, l'uso comprendendo la somministrazione a un paziente di un composto di formula I, o composizione comprendente detto composto.

Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o una composizione per l'uso nella sensibilizzazione delle cellule agli agenti dannosi per il DNA, l'uso comprendendo la somministrazione a un paziente di un composto qui descritto, o una composizione comprendente detto composto.

In alcune forme di realizzazione, l'uso è usato su una cellula cancerosa avente difetti nella cascata di segnalazione di ATM. In alcune forme di realizzazione, detto difetto è espressione o attività alterata di uno o più dei seguenti: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP, o SMC1. In altre forme di realizzazione, detto difetto è espressione o attività alterata di uno o più dei seguenti: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'uso è usato su un cancro, una cellula tumorale o una cellula che esprime oncogenesi da danneggiamento del DNA.

In un'altra forma di realizzazione, la cellula è una cellula tumorale che esprime oncogenesi da danneggiamento del DNA. In alcune forme di realizzazione, detta cellula cancerosa ha alterato espressione o attività di uno o più dei seguenti: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Ciclina E, Ciclina A e Rb.

Secondo un'altra forma di realizzazione, il metodo è usato su un cancro, una cellula tumorale o una cellula ha un difetto in una proteina coinvolta nella riparazione per asportazione di base ("proteina di riparazione per asportazione di base"). Vi sono molti

metodi noti nell'arte per determinare se un tumore ha un difetto nella riparazione per asportazione di base. Ad esempio, il sequenziamento del DNA genomico o dei prodotti di mRNA di ciascun gene di riparazione per asportazione di base (ad es. UNG, PARP1 o LIG1) può essere eseguito su un campione del tumore per stabilire se sono presenti mutazioni che si prevede modulino la funzione o l'espressione del gene (Wang et al., Cancer Research 52:4824 (1992)). Oltre all'inattivazione mutazionale, le cellule tumorali possono modulare un gene di riparazione del DNA ipermetilando la regione del suo promotore, portando a un'espressione genica ridotta. Questo è più comunemente valutato utilizzando la reazione a catena della polimerasi specifica per la metilazione (PCR) per quantificare i livelli di metilazione sui promotori dei geni di riparazione per asportazione di base di interesse. L'analisi della metilazione del promotore del gene di riparazione per asportazione di base è disponibile commercialmente

(http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html).

Infine, i livelli di espressione dei geni di riparazione per asportazione di base possono essere valutati direttamente quantificando i livelli del mRNA e

dei prodotti proteici di ciascun gene usando tecniche standard come la reazione a catena della polimerasi accoppiata con trascrittasi inversa quantitativa (RT-PCR) e immunistochimica (IHC), rispettivamente (Shinmura et al., Carcinogenesis 25: 2311 (2004); Shinmura et al., Journal of Pathology 225: 414 (2011)).

In alcune forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base è UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA glicosilasi); APE1, APEX2 (endonucleasi AP); LIG1, LIG3 (DNA ligasi I e III); XRCC1 (LIG3 accessorio); PNK, PNKP (polinucleotide chinasi e fosfatasi); PARP1, PARP2 (Poli (ADP-ribosi) polimerasi); PolB, PolG (polimerasi); FEN1 (endonucleasi) o apratassina.

In alcune forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base PARP1, PARP2 o PolB. In altre forme di realizzazione, la proteina di riparazione per asportazione di base è PARP1 o PARP2.

I metodi sopra descritti (sequenza genica, metilazione del promotore e espressione di mRNA) possono anche essere usati per caratterizzare lo stato (ad es., espressione o mutazione) di altri geni o proteine di interesse, come oncogeni dannosi per il DNA espressi da un tumore o difetti nella cascata di segnalazione ATM di una cellula.

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto descritto nella presente come un radiosensibilizzatore o chemiosensibilizzatore.

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto di formula I come un unico agente (monoterapia) per il trattamento del cancro. In alcune forme di realizzazione, i composti della formula I sono usati per il trattamento di pazienti affetti da cancro con un difetto di risposta al danneggiamento del DNA (DDR). In altre forme di realizzazione, detto difetto è una mutazione o perdita di ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, o H2AX.

Composti e composizioni per l'uso

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o composizione descritti nella presente per l'uso come radiosensibilizzatore o chemiosensibilizzatore. Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o composizione come descritti nella presente per l'uso come un unico agente (monoterapia) per trattamento del cancro.

Un'altra forma di realizzazione fornisce un composto o composizione come descritti nella presente per trattamento di pazienti aventi cancro con un difetto di risposta al danneggiamento del DNA (DDR). In alcune forme di realizzazione, detto difetto è una muta-

zione o perdita di ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, o H2AX. In altre forme di realizzazione, detto difetto è una mutazione o perdita di ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP, o SMC1.

Un'altra forma di realizzazione fornisce composti o composizioni descritti nella presente per trattamento del cancro. In alcune forme di realizzazione, il composto o composizione è inoltre combinato con un agente terapeutico aggiuntivo descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, il composto o composizione è inoltre combinato con un agente di danneggiamento del DNA descritto nella presente.

In alcune forme di realizzazione, il cancro ha un difetto in una via descritta nella presente.

Fabbricazione di medicinali

Una forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto o composizione descritti nella presente per la fabbricazione di un medicinale per l'uso come radiosensibilizzatore o chemiosensibilizzatore. Un'altra forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto o composizione descritti nella presente per la fabbricazione di un medicinale per la fabbricazione di un medicinale per l'uso come un unico agente (monoterapia) per il trattamento del cancro.

Ancora un'altra forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto o composizione descritti nella presente per la fabbricazione di un medicinale per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento di pazienti aventi cancro con un difetto di risposta al danneggiamento del DNA (DDR).

In alcune forme di realizzazione, detto difetto è una mutazione o perdita di ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, o H2AX. In altre forme di realizzazione, detto difetto è una mutazione o perdita di ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP, o SMC1.

Un'altra forma di realizzazione fornisce l'uso di un composto o composizione descritti nella presente per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento del cancro. In alcune forme di realizzazione, il composto o composizione è combinato con un agente terapeutico aggiuntivo, come un agente di danneggiamento del DNA, descritto nella presente. In un'altra forma di realizzazione, il cancro ha un difetto in una via descritta nella presente.

MATERIALI E METODI SPERIMENTALI

Tutti i solventi e i reagenti disponibili in commercio sono stati utilizzati come ricevuti. Le reazioni a microonde sono state eseguite utilizzando a mi-

croonde CEM Discovery. La cromatografia flash, ad es., è stata eseguita su un sistema ISCO® Combiflash^R CompanionTM eluendo con un gradiente EtOAc/etere di petrolio da 0 a 100%. Altri metodi noti nell'arte sono stati anche utilizzati per eseguire la cromatografia flash. I campioni sono stati applicati pre-assorbiti su silice. Dove indicato, la cromatografia su fluido supercritico (SFC) è stata eseguita su una macchina Berger Minigram SFC. Tutti gli spettri ¹H NMR sono stati registrati utilizzando uno strumento Bruker Avance III 500 a 500 MHz. I campioni MS sono stati analizzati su uno spettrometro di massa Waters SQD con ionizzazione elettrospray funzionante in modalità ioni positivi e negativi. I campioni sono stati introdotti nello spettrometro di massa usando cromatografia. Tutti i prodotti finali avevano una purezza ≥95%, salvo diversa indicazione nei dettagli sperimentali. La purezza HPLC è stata misurata su un sistema Waters Acquity UPLC con uno strumento Waters SQD MS dotato di colonna Waters UPLC BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 50 mm e colonna di guardia Vanguard BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 5 mm.

Come usato nel presente documento, il termine "Rt(min)" si riferisce al tempo di ritenzione di HPLC, in minuti, associato al composto. Se non altri-

menti indicato, i metodi HPLC utilizzati per ottenere i tempi di ritenzione riportati sono come descritti di seguito:

HPLC metodo A

Strumento: Waters Acquity UPLC-MS;

Colonna: Waters UPLC BEH C8 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm con colonna di guardia Vanguard BEH C8 1,7 μ m, 2,1 x 5 mm;

Temperatura della colonna: 45 °C;

Fase mobile A: 10mM ammonio formato in acqua:acetonitrile 95:5, pH 9;

Fase mobile B: acetonitrile;

Rilevazione: 210-400 nm

Gradiente: iniziale: 2% B, 0-1,15 min: da 2% B a 98% B, 1,15-1,35 min: mantenuto al 98% B, 1,35-1,40 min: da 98% B a 2% B, 1,40-1,50 min: mantenuto al 2% B;

Portata: 1,0 mL/minuto;

HPLC metodo B

Strumento: Waters Acquity UPLC-MS;

Colonna: Waters UPLC BEH C8 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm con colonna di guardia Vanguard BEH C8 1,7 μ m, 2,1 x 5 mm;

Temperatura della colonna: 45 °C;

Fase mobile A: 10mM ammonio formato in acqua:acetonitrile 95:5, pH 9;

Fase mobile B: acetonitrile;

Rilevazione: 210-400 nm;

Gradiente: 0-0,40 min: 2% B, 0,40-4,85 min: da 2% B a 98% B, 4,85-4,90 min: da 98% B a 2% B, 4,90-5,00 min: mantenuto al 2% B;

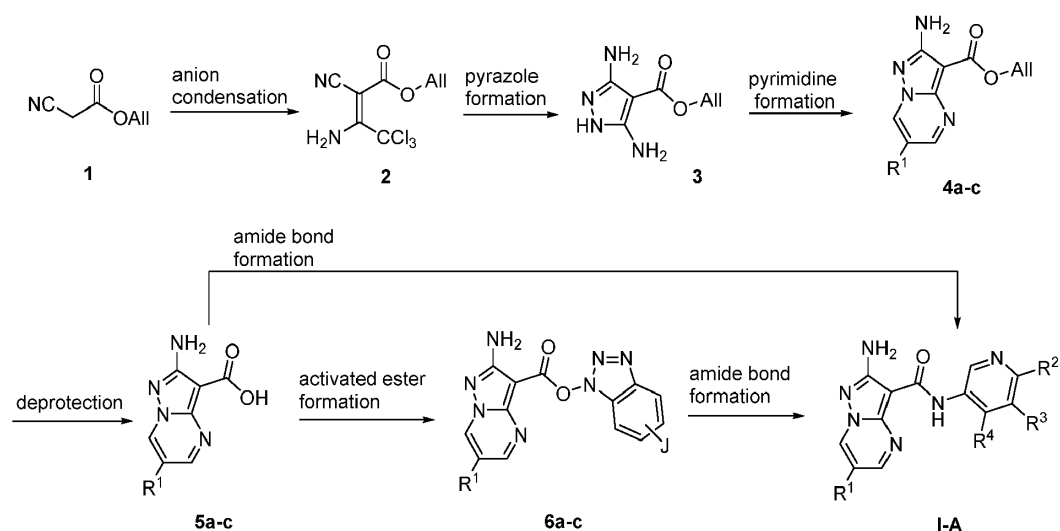
Portata: 0,6 mL/minuto.

ESEMPI E SCHEMI

I composti della divulgazione possono essere preparati alla luce della specificazione usando passaggi generalmente note ai tecnici del ramo. Questi composti possono essere analizzati mediante metodi noti, inclusi, senza limitazione alcuna, LCMS (cromatografia liquida-spettroscopia di massa) e NMR (risonanza magnetica nucleare). I seguenti schemi generici ed esempi illustrano come preparare i composti della presente divulgazione.

Si comprenderà che quando esiste un'incoerenza tra la struttura chimica e il nome corrispondente fornito nella presente, la struttura chimica prevarrà.

Schema 1: Approccio generale per la preparazione dei composti I-A



Anion condensation = Condensazione anionica

Pyrazole formation = Formazione di pirazolo

Pyrimidine formation = Formazione di pirimidina

Amide bond formation = Formazione del legame ammidico

Deprotection = Deprotezione

Activated ester formation = Formazione dell'estere attivato

Composti di questa invenzione possono essere sintetizzati secondo metodi simili a quello illustrato nello Schema 1.

L'anione di allil cianoacetato 1 disponibile in commercio può reagire con tricloroacetone nitrile per fornire l'intermedio 2. Nel passaggio di condensazione anionica, l'anione di allil cianoacetato 1 disponibile in commercio può essere generato con una base come potassio acetato in un solvente appropriato quale un alcol (ad esempio isopropilalcol). L'anione reagisce

quindi con tricloroacetoneitrile a temperatura ambiente (dettagli specifici sono riportati nella Preparazione 1, Passaggio 1 di seguito).

Intermedio 2 reagisce quindi con idrazina per formare diamminopirazolo 3. Nel passaggio di formazione del pirazolo, l'intermedio 2 viene fatto reagire con idrazina (o il suo idrato) in un solvente aprotico, quale DMF, per fornire il diamminopirazolo 3. La reazione avviene in condizioni basiche (ad esempio in presenza di potassio acetato o AcONa) con riscaldamento (ad esempio, 110 °C) per assicurare la ciclizzazione completa (dettagli specifici sono forniti nella Preparazione 1, Passaggio 2 di seguito).

L'intermedio 3 può essere ulteriormente condensato con un partner di accoppiamento dielettrofilo per formare la pirimidina 4a-c. Nel passaggio di formazione della pirimidina, l'intermedio 3 viene fatto reagire con una specie 1,3-dielettrofila (ad es. 1,3-dialdeide o 3-(dialchilammino)-prop-2-enale) in vari tipi di solventi (ad es. DMF o DMSO/acqua) per fornire i nuclei biciclici 4a-c. Quando uno o due dei centri elettrofili sono protetti/mascherati (ad esempio, l'aldeide mascherata come un chetale), è necessaria l'introduzione di un acido solfonico (ad es. PTSA) per liberare il gruppo funzionale reattivo (dettagli

specifici sono forniti nella Preparazione 4, Passaggio 1 di seguito).

La deprotezione, ad es. per idrolisi, dell'allil estere porta agli acidi carbossilici 5a-c. Nel passaggio di deprotezione, il composto 4a-c è soggetto a condizioni idrolitiche note agli esperti del ramo. Ad es., il trattamento di 4a-c con fenilsilano o 4-metilbenzensolfinato in presenza di una quantità catalitica di palladio (ad es. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) porta alla formazione dell'acido carbossilico corrispondente 5a-c. In alternativa, i composti 4a-c potrebbero essere trattati con alcali acquosi (ad esempio NaOH, KOH) per produrre acidi 5a-c (dettagli specifici sono forniti nella Preparazione 4, Passaggio 2 di seguito).

Nel passaggio di formazione dell'estere attivato, gli acidi carbossilici 5a-c vengono fatti reagire con agenti di accoppiamento amidici noti ai tecnici del ramo. Quando l'agente di accoppiamento viene scelto appropriatamente, le reazioni possono procedere rapidamente (~ 1 h) a temperatura ambiente in presenza di una base organica (ad es. trietilammina, DIPEA) per fornire gli esteri attivati 6a-c. Ad esempio, quando vengono utilizzati gli agenti di accoppiamento amidici TBTU [J=H] o TCTU, i composti 6a-c vengono ottenuti facilmente per filtrazione della miscela di

reazione (dettagli specifici sono forniti nella Preparazione 4, Passaggio 3 di seguito).

La formazione degli esteri attivati 6a-c prima della formazione del legame ammidico per preparare I-A è generalmente preferita, sebbene sia anche possibile una conversione diretta di 5a-c nei composti di formula I-A di questa invenzione. Possono anche essere utilizzati esteri attivati alternativi (isolati o formati in situ) e saranno noti ai tecnici del ramo (ad es., usando agenti di accoppiamento TBTU, TCTU, HATU, T3P, COMU).

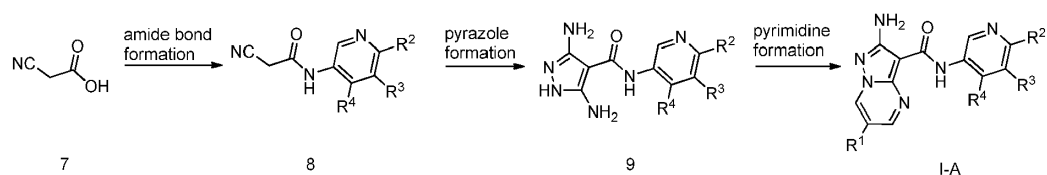
Nel passaggio di formazione del legame ammidico, gli esteri attivati 6a-c possono reagire con una 3-amminopiridina sostituita per fornire composti di formula I-A di questa descrizione. Le condizioni di reazione per l'accoppiamento ammidico sono generalmente in un solvente aprotico (per es., NMP, piridina, DMF, ecc.) con riscaldamento (ad esempio, ≥ 90 °C) (dettagli specifici sono riportati nell'Esempio 1 di seguito). La 3-amminopiridina può essere ulteriormente funzionalizzata dopo la formazione del legame ammidico.

In alternativa, i due passaggi sopra descritti possono essere combinati: gli acidi carbossilici 5a-c possono essere usati come punti di partenza per la for-

mazione del legame ammidico, gli esteri attivati essendo generati in situ, usando gli stessi agenti di accoppiamento ammidico come quelli descritti sopra. I composti I-A di questa descrizione sono isolati in modo simile a quello sopra descritto (dettagli specifici sono riportati nell'Esempio 3a di seguito).

I composti di formula I, I-A-1 e I-B possono anche essere preparati usando metodi simili.

Schema 2: Approccio alternativo per la preparazione dei composti I-A



Amide bond formation = Formazione del legame ammidico

Pyrazole formation = Formazione di pirazolo

Pyrimidine formation = Formazione di pirimidina

In alternativa, i composti della presente divulgazione possono essere preparati secondo metodi simili a quello illustrato nello Schema 2.

L'amide 8 può essere prontamente preparata dall'acido cianoacetico 7 disponibile in commercio. Nel passaggio di formazione del legame ammidico, l'acido cianoacetico 7 può reagire con una 3-amminopiridina sostituita per fornire i composti 8 di questa descrizione. Le condizioni di reazione per l'accoppiamento

ammidico sono generalmente in un solvente aprotico (ad es. DCM, NMP, DMF, ecc.), In presenza di una base organica, come un'ammina alifatica (ad esempio trietilammina o DIPEA) e un agente di accoppiamento ammidico noto ai tecnici del ramo: ad esempio EDCI, TBTU, COMU, T3P, ecc. (i dettagli specifici sono forniti nell'Esempio 3e, Passaggio 1 di seguito).

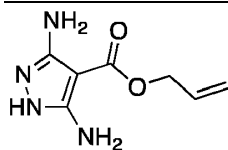
Nel passaggio di formazione di pirazolo, l'anione di cianoammide 8 può essere generato con una base (come potassio o sodio acetato) in un solvente appropriato quale un alcol (ad es. etanolo). L'anione reagisce quindi con tricloroacetone nitrile a temperatura ambiente (dettagli specifici sono riportati nell'Esempio 3e, Passaggio 2 di seguito). Il solido risultante, che può essere raccolto per filtrazione, viene quindi fatto reagire con idrazina (o il suo idrato) in un solvente aprotico, come DMF o NMP, per fornire il diamminopirazolo 9, quest'ultimo essendo ulteriormente condensato con un partner di accoppiamento dielettrofilo per formare la porzione pirimidinica dei composti di formula I-A di questa descrizione.

Nel passaggio di formazione di pirimidina, l'intermedio 9 viene fatto reagire con una specie 1,3-dielettrofila (ad es. 1,3-dialdeide o 3-(dialchilammino)-prop-2-enale) in vari tipi di sol-

venti (ad es. iPrOH/acqua, DMF, o DMSO/acqua) per fornire i prodotti desiderati I-A. Quando uno o due dei centri elettrofili sono protetti/mascherati (ad esempio, l'aldeide mascherata come un chetale), è necessaria l'introduzione di un acido solfonico (ad es. PTSA) per liberare il gruppo funzionale reattivo. (dettagli specifici sono forniti nell'Esempio 3e, Passaggio 3 di seguito).

I composti di formula I, I-A-1 e I-B possono anche essere preparati usando metodi simili.

Preparazione 1: Allil 3,5-diammino-1H-pirazol-4-carbossilato



3

Passaggio 1: allil 3-ammino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato 2

Ad una soluzione di KOAc (589,4 g, 6,006 mol) in isopropanolo (3 L) è stato aggiunto allil cianoacetato (429,4 g, 403,2 mL, 3,432 mol) e la miscela di reazione è stata raffreddata a 5 °C. Il tricloroacetoni-trile (495,5 g, 3,432 mol) è stato aggiunto in porzioni da 50 mL, mantenendo la temperatura al di sotto di 15 °C. La miscela di reazione è stata quindi la-

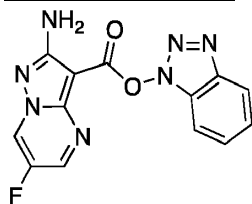
sciata riscaldare a 20 °C e agitata per 3 h. Acqua (~ 4 L) è stata aggiunta per disciogliere i materiali inorganici e precipitare fuori il prodotto desiderato. La miscela è stata agitata per 20 minuti e il solido è stato isolato mediante filtrazione sotto vuoto. Questo solido è stato filtrato, lavato con acqua (2 x 0,5 L) ed essiccato in un forno sotto vuoto per una notte a 40 ° C a dare allil 3-ammino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato 2 come una polvere biancastra (787 g, 85%).

Passaggio 2: Allil 3,5-diammino-1H-pirazol-4-carbossilato 3

Ad una sospensione di allil 3-ammino-4,4,4-tricloro-2-ciano-but-2-enoato 2 (619 g, 2,297 mol) e KOAc (676,3 g, 6,891 mol) in DMF (2,476 L) a 0 °C è stato aggiunto lentamente idrazina idrato (172,5 g, 167,6 mL, 3,446 mol) in 15 min. La miscela di reazione è stata quindi agitata a temperatura ambiente per 2 h, in cui lo stadio ¹H NMR mostra il consumo completo del materiale di partenza. La miscela di reazione è stata quindi riscaldata per una notte a 110 °C prima di essere lasciata raffreddare a temperatura ambiente e agitata per altre 48 h. La miscela è stata filtrata attraverso un imbuto di vetro sinterizzato per rimuovere il solido precipitato e il filtrato è stato fat-

to evaporare a pressione ridotta a dare un liquido denso. È stato aggiunto DCM (circa 2 L) e la miscela è stata nuovamente filtrata per rimuovere solidi aggiuntivi che erano precipitati. Il filtrato è stato purificato attraverso un tappo di gel di silice da 1 kg (gradiente di DCM/MeOH come eluente) e il solvente è stato rimosso a dare un solido arancione che è stato sospeso in acetonitrile e riscaldato a circa 70 °C fino a quando tutto il solido è entrato in soluzione, a quel punto la soluzione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente, quindi a 2 °C. Il precipitato che si è formato è stato isolato mediante filtrazione sotto vuoto, lavato con MeCN ghiacciato (~50 mL) ed essiccato a massa costante in un forno sotto vuoto a dare il composto del titolo come una polvere biancastra (171,2 g, 41%).

Preparazione 2a: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato



6a

Passaggio 1: allil 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4a

A una sospensione di allil 3,5-diammino-1H-pirazolo-4-carbossilato 3 (42,72 g, 234,5 mmol) in DMSO (270,8 mL)/acqua (270,8 mL), è stato aggiunto p-TsOH idrato (46,72 g, 245,6 mmol) e 3-(diisopropilammino)-2-fluoro-prop-2-enale (descritto in Tetrahedron Letters, 33(3), 357-60; 1992) (38,69 g, 223,3 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 100 °C per 3 h durante le quali un solido è precipitato lentamente fuori dalla soluzione. La sospensione arancione è stata lasciata raffreddare a RT durante la notte. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a dare allil 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4a come solido color sabbia (45,05 g, resa dell'85%).

Passaggio 2: acido 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5a

Ad una sospensione di allil 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4a (45 g, 190,5 mmol) in DCM (1,35 L) è stato aggiunto fenilsilano (41,23 g, 46,96 mL, 381,0 mmol), seguito da Pd(PPh₃)₄ (8,805 g, 7,620 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h 30 min. La miscela di reazione è stata filtrata e il solido è stato lavato con DCM a dare un solido giallo chiaro (43,2 g). Questo solido è stato triturato ulterior-

mente in DCM (225 mL) a RT per 45 min, quindi filtrato ed essiccato durante la notte sotto vuoto a dare acido 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5a come un solido giallo chiaro (37,77 g, resa del 100%).

In un metodo alternativo, 4-metilbenzensolfinato (anidro, 1,2 eq., 22,6g, 127 mmol) è stato sospeso in DMSO secco (20 vol, 500 ml). La miscela agitata è stata riscaldata a 30 °C in atmosfera di azoto. Dopo completa dissoluzione è stato aggiunto Pd(PPh₃)₄ (2% in mol, 2,4 g, 2,1 mmol). La miscela è stata agitata per 10 minuti a 25-30 °C, dopo di che era presente una soluzione gialla torbida. L'allil 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato (25 g, 105,8 mmol) è stato aggiunto a porzioni, mantenendo la temperatura a 25-30 °C. Una volta completata l'aggiunta, la soluzione torbida è stata agitata fino a che la reazione era completa con HPLC (2-3 h). Un precipitato pesante si è formato dopo 15 minuti dopo l'aggiunta del substrato. La miscela diventava più densa mentre la reazione procedeva. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (125 mL) e sono stati aggiunti lentamente 2 M HCl (66 mL), mantenendo la temperatura a 25-30 °C. La sospensione è stata agitata per 30 minuti, quindi filtrata. La filtrazio-

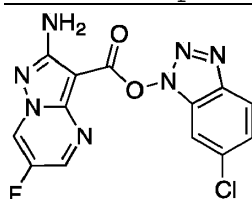
ne è stata lenta (2 h). Il solido risultante è stato lavato con acqua, quindi essiccato su sinterizzatore. Il solido è stato messo in sospensione in DCM (8 vol) per 1 h. Il solido è stato filtrato (filtrazione rapida) e lavato con DCM. Il solido è stato rimesso in sospensione in cloroformio (8 vol) per 1 h. L'acido è stato filtrato ed essiccato sul sinterizzatore. È stato ulteriormente essiccato in un forno sotto vuoto a 50 °C per 24 h. Il prodotto è stato ottenuto come solido biancastro (18,6 g, 85%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, brs), 9,31 (1H, dd), 8,69 (1H, m), 6,47 (2H, brs); ¹⁹F NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ -153,65; MS (ES+) 197,1.

Passaggio 3: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 6a

Ad una sospensione di acido 2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5a (20 g, 102,0 mmol) in cloroformio (300 L) è stato aggiunto Et₃N (11,35 g, 15,63 mL, 112,2 mmol). La sospensione è stata agitata per ~ 5 min e poi è stato aggiunto (benzotriazol-1-ilossi--dimetilammino-metilene) - dimetil-ammonio boro tetrafluoruro (32,75 g, 102,0 mmol). La sospensione è stata riscaldata a 60 °C per 1 h prima che la sospensione densa fosse lasciata raffreddare a RT. La sospensione risultante è stata

filtrata, lavata con cloroformio (200 ml) ed essiccata sotto vuoto per una notte a dare il composto del titolo 6a come una polvere di colore giallo chiaro (32,5 g, 88%).

Preparazione 2b: (6-clorobenzotriazol-1-il)-2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 6a*



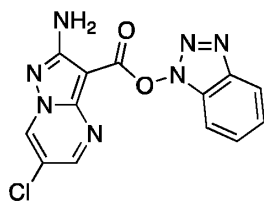
6a*

In un pallone a tre colli da 2,5 L dotato di barra di agitazione, condensatore, linea di azoto e sonda di temperatura Hanna è stato caricato acido 2-ammino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5a (60 g, 305,9 mmol), cloroformio (900,0 mL) e trietilammmina (32,44 g, 44,68 mL, 320,6 mmol). [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi-(dimetilammino)metilene]-dimetil-ammonio (ione di boro tetrafluoruro (1)) (87,00 g, 244,7 mmol) è stato aggiunto a porzioni per 5 minuti (temperatura interna scesa da 22,7 a 21,5 °C al termine dell'aggiunta). Miscela riscaldata a 60 °C (temperatura interna) per 2 h, ancora una sospensione color crema. Miscela raffreddata a temperatura ambiente, quindi il solido raccolto per filtrazione, lavato bene con cloroformio (fino a quando il filtra-

to risulta essenzialmente incolore) ed essiccato per aspirazione a lasciare il prodotto 6a* come un solido color crema (82,2 g, resa del 77%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H) e 6,87 (s, 2H). MS (ES+) 348,1.

In un metodo alternativo, l'acido 2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico 5a (30 g, 153 mmol) è stato messo in sospensione in acetonitrile (540 mL). È stata aggiunta trietilammina (22,5 mL, 153 mmol), seguita da [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi-(dimetilammino)metilen]-dimetilammonio tetrafluoroborato (TCTU, 54,4 g, 153 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. Il prodotto è stato isolato per filtrazione: il pannello di filtrazione è stato lavato con acetonitrile (2 x 60 mL) (49,3 g, 93%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H) and 6.87 (s, 2H); ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ -150.1; MS (ES+) 348.1.

Preparazione 3: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato

**6b**

Passaggio 1: 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4b

Ad una sospensione di allilil 3,5-diammino-1H-pirazolo-4-carbossilato 3 (1 g, 5,489 mmol) in DMF (5 mL) è stato aggiunto (Z)-2-cloro-3-dimetilammino-prop -2-enilidene] -dimetil-ammonio esafluorofosfato (1,683 g, 5,489 mmol), seguito da trietilammina (722,1 mg, 994,6 µL, 7,136 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 4 h durante le quali un solido è precipitato lentamente fuori soluzione. La sospensione marrone è stata lasciata raffreddare a RT. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a dare allilil 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato 4b come un solido marrone (1,092 g, resa del 72%).

Passaggio 2: acido 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5b

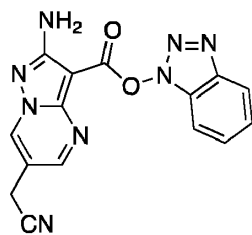
Ad una sospensione di allilil 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4b (1 g, 3,96 mmol) in DCM (15 mL) è stato aggiunto fenilsilano (856,6 mg, 0,9756 mL, 7,916 mmol), seguito da

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (182,9 mg, 0,1583 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 7 h. La miscela di reazione è stata filtrata e il solido è stato lavato con DCM a dare un solido giallo chiaro (43,2 g). Questo solido è stato triturato ulteriormente in DCM (225 mL) a RT per 45 min, quindi filtrato ed essiccato durante la notte sotto vuoto a dare acido 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5b come un solido giallo (791 mg, resa del 94%).

Passaggio 3: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 6b

Ad una sospensione di acido 2-ammino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5b (1,51 g, 7,103 mmol) in cloroformio (15,1 mL) è stato aggiunto boro tetrafluoruro (2,737 g, 8,524 mmol) e TEA (862,5 mg, 8,524 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 50 °C per un'ora. La sospensione risultante è stata filtrata, e il solido triturato in etil acetato a dare il composto del titolo 6b come un solido giallo (2,05 g, 88%).

Preparazione 4: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato

**6c**

Passaggio 1: allil 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4c

A una sospensione di allil 3,5-diammino-1H-pirazolo-4-carbossilato 3 (63,49 g, 348,5 mmol) in una miscela di DMSO (340 mL) e acqua (340 mL), è stato aggiunto 3-(dimetossimetil)-4,4-dimetossi-butan nitrile (Schema 3, di seguito) (85 g, 418,2 mmol), seguito da acido para-toluen solfonico idrato (1) (11,27 g, 59,24 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a 85 °C e agitata per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata in bagno di ghiaccio. La miscela è stata diluita con EtOAc (680 mL) e saturata con una soluzione acquosa di NaHCO₃ (1,36 mL). Il precipitato è stato filtrato e risciacquato con acqua, quindi con una miscela di acqua ed EtOAc. Il solido marrone è stato essiccato sotto vuoto a dare allil 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4c come un solido marrone (55,94 g, resa del 62%).

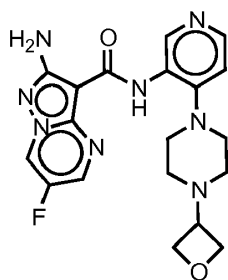
Passaggio 2: acido 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5c

Ad una sospensione di allil 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 4c (10,2 g, 39,65 mmol) in DCM (350 mL) è stato aggiunto fenilsilano (8,581 g, 9,773 mL, 79,3 mmol), seguito da Pd(PPh₃)₄ (1,5 g, 1,298 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata e il solido lavato con DCM ed essiccato sotto vuoto a dare 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato 5c come un solido giallo (8,61g, resa del 100%).

Passaggio 3: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-ammino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilato 6c

Ad una soluzione di acido 2-ammino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbossilico 5c (5,11 g, 23,53 mmol) in DCM (51 mL) è stato aggiunto boro tetrafluoruro (9,067 g, 28,24 mmol) e TEA (2,858 g, 3,937 mL, 28,24 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per un'ora. La sospensione risultante è stata filtrata, e il solido triturato in cloroformio caldo a dare il composto del titolo 6c come un solido beige (6,59 g, 84%).

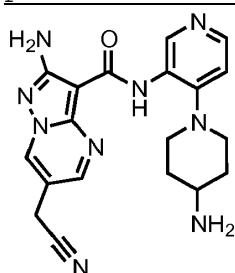
Esempio 1: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-1)



A una sospensione di benzotriazol-1-il- 2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilato 6a (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione 2a) (5 g, 15,62 mmol) in NMP (78,27 ml) è stato aggiunto 4-[4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-3-ammina (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-1, descritta nel seguito) (3,660 g, 15,62 mmol) e la miscela risultante è stata scaldata a 100 °C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e quindi passata attraverso una cartuccia per SCX preumettata (2 cartucce x 50 g) e la cartuccia era stata lavata con metanolo. Il prodotto è stato eluito con 2 M di ammoniaca in metanolo e l'eluente è stato concentrato sotto vuoto lasciando un solido scuro che è stato purificato mediante cromatografia su colonna su silice usando la colonna ISCO Companion, eluendo con DCM e DCM:MeOH:NH₃ con un rapporto di 90:10:1 (gradiente 0-100%, colonna da 40 g). Frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sottovuoto per lasciare il prodotto come un

solido giallo che è stato poi ricristallizzato da metanolo per lasciare il prodotto pure come solido giallo. MS (ES+) 413,2.

Esempio 2: 2-ammino-N-(4-(4-amminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-2)

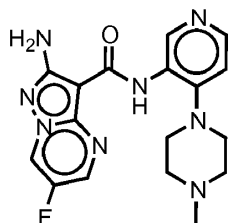


A una soluzione di terz-butil N-[1-[3-[[2-ammino-6-(cianometil)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil]ammino]-4-piridil]-4-piperidil]carbammato preparata in base a un metodo simile a quello descritto nell'Esempio 1 (70 mg, 0,1424 mmol) in DCM (4 ml) è stato aggiunto TFA (1 ml, 12,98 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione e purificata mediante HPLC: 10-90% ACN in acqua (modificatore di TFA) e le frazioni sono state crioessiccate. Il residuo solido è stato disciolto in metanolo (1 ml) e caricato su una cartuccia SCX-2 da 2 g preumettata (15 ml di metanolo). La cartuccia è stata lavata con metanolo (2x15 ml) e poi il prodotto eluito come base libera usando 2 M di

ammoniaca in soluzione di metanolo (3x15 ml). Le frazioni contenenti prodotto sono state fatte evaporare fino a secchezza, ridissolte in acqua/metanolo e crioessiccate a dare il prodotto desiderato come solido giallo (17 mg, 31%). MS (ES+) 391,1.

Esempio 3a: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-

carbossammide (composto I-N-3)



Una miscela di 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-1, descritta di seguito) (588,1 mg, 3,059 mmol), acido 2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilico 5a (preparata secondo i metodi simili a quelli illustrati nel Fase 1 - Fase 2 della sequenza della Preparazione 2a) (500 mg, 2,549 mmol), TBTU (1,146 g, 3,569 mmol) e Et₃N (515,9 mg, 710,6 µl, 51098 mmol) in NMP (7 ml) è stata agitata a 110 °C in una provetta sigillata per 20 ore. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione acquosa di bicarbonato saturo e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato su MgSO₄ e concentrato dopo filtra-

zione. Il solido è stato triturato in DCM e quindi rimosso per filtrazione. È stato ulteriormente purificato mediante HPLC Fractionlynx a dare il composto del titolo come solido incolore. MS (ES+) 371,3.

In alternativa, il composto I-N-3 può essere preparato secondo lo Schema 2 usando la procedura descritta nell'Esempio 3b.

Esempio 3b: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-3)

Passaggio 1: 2-ciano-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)acetammide 8

A una soluzione fredda ghiacciata di acido 2-cianoacetico 7 (1,15 g, 13,52 mmol) in DCM (40 ml) è stato aggiunto cloruro di ossalile (1,3 ml, 14,90 mmol) goccia a goccia, seguito da una quantità catalitica di DMF. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore e poi concentrata sottovuoto per rimuovere il solvente. Il residuo è stato aggiunto a una soluzione di 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-1, descritta di seguito) (1,3 g, 6,762 mmol) e Et₃N (1,026 g, 1,413 ml, 10,14 mmol) in THF (40 ml) e la miscela di reazione è stata agitata a

temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata diluita con EtOAc, lavata con una soluzione acquosa di bicarbonato saturo e salamoia. Lo strato acquoso è stato ulteriormente estratto con DCM (20 ml x 2). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 e concentrati a dare 2-ciano-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)acetammide 8 come un olio giallo. MS (ES+) 260,1.

Passaggio 2: 3,5-diammino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirzolo-4-carbossammide 9

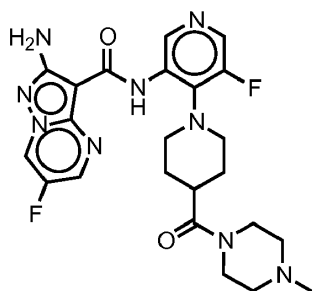
A una sospensione di 2-ciano-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]acetammide 8 (1,6 g, 6,170 mmol) in etanolo (40 ml) è stato aggiunto acetato di sodio (1,052 g, 12.83 mmol), seguito da tricloroacetone nitrile (1,042 g, 733,8 μl , 7,219 mmol) goccia a goccia. La miscela eterogenea è stata agitata a temperatura ambiente in atmosfera di azoto per 18 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sottovuoto e il residuo è stato sciolto in NMP (30 ml). Idrato di idrazina (803 mg, 780,4 μl , 16,04 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. I solventi sono stati rimossi sottovuoto e il residuo triturato in DCM per formare un solido marrone che è stato isolato mediante filtrazione per fornire 3,5-diammino-N-[4-(4-

metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirazol-4-carbossammide 9 (1g, 51%). MS (ES+) 317,1.

Passaggio 3: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

Una miscela di (Z)-3-(diisopropilammino)-2-fluoroprop-2-enale (Tetrahedron Letters (1992), 33(3), 357-60) (22,81 mg, 0,1317 mmol), acido 4-metilbenzenesolfonico (Water (1)) (30,05 mg, 0,1580 mmol), 3,5-diammino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirazol-4-carbossammide (50 mg, 0,1580 mmol) in DMSO (1 ml) / H₂O (0,5 ml) è stata agitata a 140 °C per 25 minuti. La miscela grezza è stata purificata mediante HPLC Fractionlynx. Le frazioni acquose sono state combinate e liofilizzate a dare 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. (10 mg, 21 %).

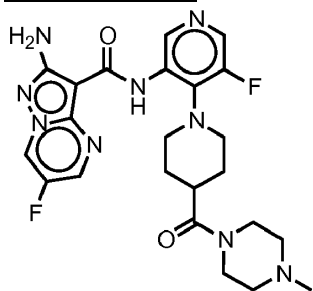
Esempio 3c: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-G-4)



Una sospensione di benzotriazol-1-il 2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilato 6a (6,271 g, 20,02 mmol), [1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanone idrobromuro 17a (6,98 g, 16,68 mmol) e DIPEA (2,802 g, 3,776 ml, 21,68 mmol) in piridina (63 ml) sono stati posti in una provetta sigillata e scaldati a 100 °C per 24 ore. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il solido risultante è stato caricato su silice e purificato mediante cromatografia (330 g di SiO₂, 0,5-7,5% MeOH [contenente il 10% di idrossido di ammonio]/DCM). Il residuo è stato agitato in etanolo per 5 minuti e il solido che si è formato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con una minima quantità di metanolo, essiccato mediante aspirazione per 2 ore, ottenendo il prodotto desiderato come un solido giallo pallido (4,71 g, 56,5%). MS (ES⁺) 500,2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,25 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,60 (t,

$J = 5,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,55 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,95 (tt, $J = 11,7, 3,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,34 (t, $J = 5,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,29 (t, $J = 5,1 \text{ Hz}$, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (qd, $J = 12,4, 3,9 \text{ Hz}$, 2H), 1,75 - 1,72 (m, 2H).

Esempio 3d: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-G-4)

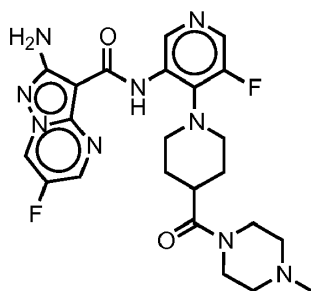


In un metodo alternativo a quello riportato nell'Esempio 3c, il composto I-G-4 può essere preparato come segue:

Una beuta da 2 l dotata di un agitatore ad asta, un condensatore ad aria, un termometro e una linea per azoto è stata caricata con acido 2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilico 5a (14,19 g, 72,36 mmol), quindi piridina (353 ml) seguito da [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi-(dimetilammino) metilen]dimetil-ammonio trifluoro borato (22,14 g, 65,78 mmol), con agitazione a temperatura ambiente. La Sospensione è stata riscaldata a 50 °C per un periodo

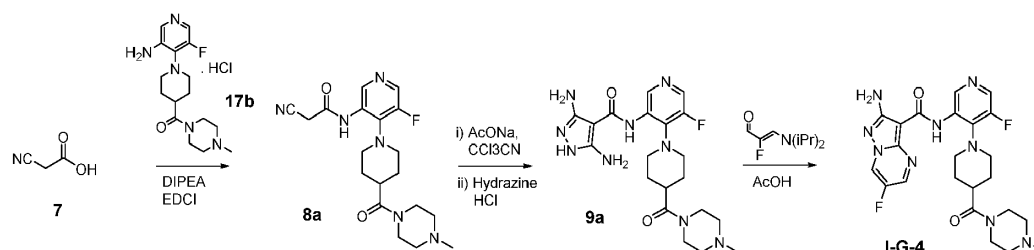
di 1 ora. DIPEA (17,85 g, 24,06 ml, 138,1 mmol) è stata quindi aggiunta, seguita da [1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metil piperazin-1-il)metanone cloridrato 17b (preparato secondo la Preparazione N-14) (23,54 g, 65,78 mmol). La temperatura interna è stata aumentata a 90 °C e la miscela di reazione agitata a questa temperatura per 13 ore. La miscela è stata lasciata raffreddare lentamente e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il residuo è stato sospeso in DCM (250 ml) e il solido arancio è stato partizionato tra DCM (1 l) e 2 M di carbonato di sodio (200 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con 2 M di carbonato di sodio (200 ml), essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto vuoto a lasciare un solido arancio. Questo residuo solido è stato ulteriormente sospeso in EtOH (115 ml) per 10 minuti quindi raccolto mediante filtrazione, lavato con ulteriore etanolo (approssimativamente 100 ml), essiccato per aspirazione a dare il prodotto come solido giallo pallido, (18,75 g, 57%).

Esempio 3e: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-G-4)



In un metodo alternativo a quelli riportati nell'Esempio 3d e 3d, il composto I-G-4 può essere preparato come segue:

Schema 2a:



Hydrazine =idrazina

Passaggio 1: 2-ciano-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il) acetamide 8a

A una soluzione di [1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanone cloridrato 17b (300 mg, 0,8383 mmol) e DIPEA (541,8 mg, 730,2 µl, 4,192 mmol) in DCM (8 ml) è stato aggiunto acido cianoacetico 7 (106,9 mg, 1,257 mmol). La miscela di reazione è stata raffreddata in un bagno ghiacciato ed EDCI (241,0 mg, 1,257 mmol) è stato quindi aggiunto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte e quindi scaldata

a riflusso per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e diluita con DCM (30 ml), lavata con acqua (2 x 10 ml), quindi soluzione di idrogenocarbonato di sodio saturo (10 ml). Lo strato organico è stato essiccato (MgSO_4), filtrato e concentrato sotto vuoto a dare il prodotto desiderato 8a come schiuma arancio (292 mg, 90%). MS (ES+) 389,2.

Passaggio 2: 3,5-diammino-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo-4-carbossammide 9a

2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]acetammide 8a (290 mg, 0,7466 mmol) + stata sospesa in etanolo (3,3 ml). È stato aggiunto acetato di sodio (127,4 mg, 1,553 mmol), seguito da tricloroacetone nitrile (129,4 mg, 91,13 μl , 0,8959 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, dopo il quale tempo si è formato un precipitato bianco sporco. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con una minima quantità di etanolo quindi una minima quantità d'acqua ed essiccato mediante aspirazione a dare un solido bianco (155 mg). Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere l'etanolo quindi soluzione acquosa residuale

è stata estratta con EtOAc (3x). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (MgSO_4), filtrati e concentrati fino a secchezza sotto vuoto a lasciare un olio viscoso che è stato triturato in EtOAc (5 ml) a formare un precipitato bianco sporco che è stato raccolto per filtrazione, lavato con una minima quantità di EtOAc ed essiccato mediante aspirazione a lasciare un secondo gruppo di solido (49 mg). Un totale di 204 mg (51%) di 3-ammino-4,4,4-tricloro-2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]but-2-enammide sono stati isolati; MS (ES+) 532,0.

3-Ammino-4,4,4-tricloro-2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]but-2-enammide (4,1 g, 7,695 mmol) è stato disciolto in N-metilpirrolidinone (40 ml). Idrato di idrazina (1,002 g, 973,8 μl , 20,01 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti, quindi scaldata a 80 °C per 3,5 ore. La miscela è stata concentrata sottovuoto e il residuo è stato quindi partizionato tra EtOAc/acqua. Lo strato organico è stato lavato con acqua (2x), saponificato (1x), essiccato (MgSO_4), filtrato e concentrato sotto vuoto a fornire il composto desiderato come solido bianco. (64%). MS (ES+) 446,1, ^1H NMR (500

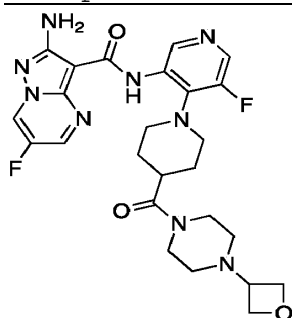
MHz, DMSO) 11,03 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (d, J= 4,7 Hz, 1H), 7,36 (br s, 4H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,21 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H) 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,77 - 2,76 (m, 4H), 1,73 - 1,71 (m, 4H).

Passaggio 3: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide I-G-4

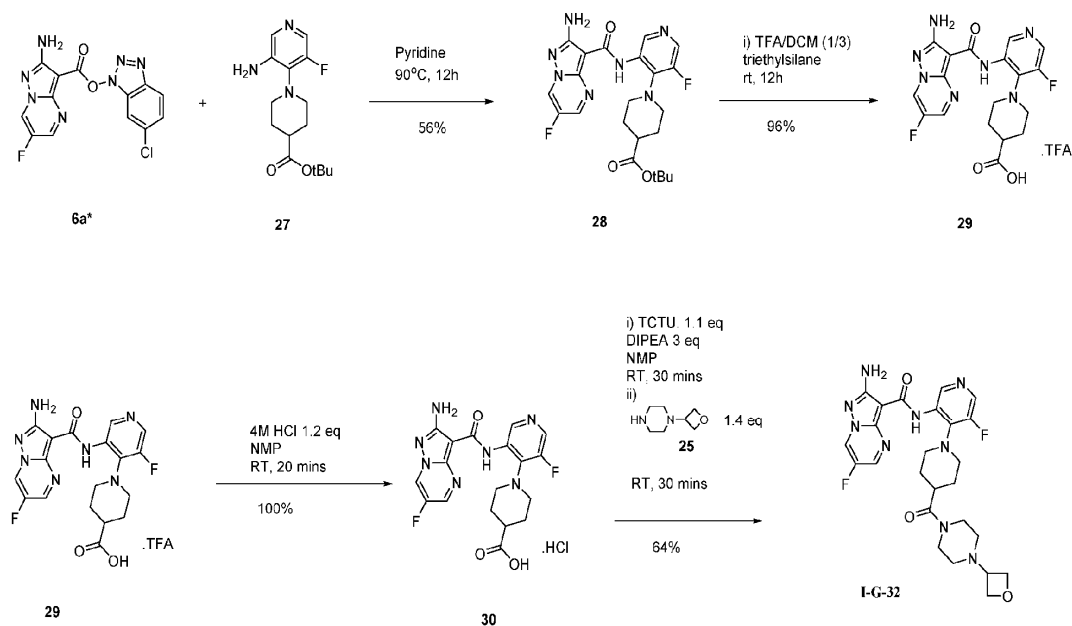
A una sospensione di 3,5-diammino-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]-1H-pirazolo-4-carbossammide 9a (106 mg, 1,19 mmol) in IPA/acqua (1:1, 1 ml) e acido acetico (71,46 mg, 67,67 µl, 0,1078 mmol) è stato aggiunto 3-(diisopropilammino)-2-fluoro-prop-2-enale (41,21 mg, 0,2379 mmol). La miscela di reazione è stata scaldata a refluxo per 6 ore ed è quindi stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente per tutta la notte. IPA è stato rimosso sotto vuoto e la soluzione acquosa risultante è stata partizionata tra DCM e 2 M di soluzione di carbonato di sodio. Lo strato organico è stato lavato con 1:1 di salamoia/acqua, essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto vuoto a lasciare un solido giallo che è stato agitato come sospensione in etanolo (0,5 ml) per 2 ore. Il solido è sta-

to raccolto mediante filtrazione a dare il composto desiderato I-G-4 (63 mg, 53%).

Esempio 3f: 2-ammino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-[4-(oxetan-3-yl)piperazine-1-carbonyl]-1-piperidyl]-3-pyridyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbossammide
(composto I-G-32)



Schema 2b: Preparazione del composto I-G-32



Pyridine = Piridina

Triethylsilane = trietilsilano

rt = temperatura ambiente

Mins =Min

Passaggio 1: terz-butil 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilato 28

Una miscela di (6-clorobenzotriazol-1-il) 2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilato 6a* (44,02 g, 126,6 mmol) e terz-butil 1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato 27 (preparata secondo la Preparazione N-15) (34 g, 115,1 mmol) in piridina (510,0 ml) è stata scaldata a 95 °C internamente per tutta la notte (18 ore). La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente (prodotto precipitato) quindi è stato aggiunto etanolo (340,0 ml) e agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Il solido giallo è stato raccolto per filtrazione, lavato bene con etanolo, essiccato per aspirazione, quindi posto in un aspiratore in linea a vuoto spinto per 1 ora a lasciare il prodotto 28 come solido giallo, (32,5 g, resa 56%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,15 - 2,93 (m, 4H), 2,55 - 2,47 (segnale mascherato, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (ES+) 474,2.

Passaggio 2: acido 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilico trifluoroacetato 29

A una sospensione di terz-butil 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilato 28 (69,7 g, 147,2 mmol) in DCM (348,5 ml) e trietilsilano (18,83 g, 25,87 ml, 161,9 mmol) è stato aggiunto TFA (151,1 g, 102,1 ml, 1,325 mol) (la miscela diventa solida con addizione iniziale di TFA, quindi va in soluzione dopo addizione completa). La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. TFA aggiuntivo (16,78 g, 11,34 ml, 147,2 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata quindi scaldata a 40 °C per 20 minuti per forzare il completamento della reazione. La miscela è stata concentrata sotto vuoto, è stato aggiunto cloroformio (300 ml) e la miscela di nuovo concentrata sotto vuoto a lasciare una sospensione solida arancio. La miscela è stata triturrata in DCM (approssimativamente 200 ml), agitata per 20 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con minimo DMC ed essiccato per aspirazione a lasciare un solido giallo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto, il residuo risospeso in DCM (approssimativamente 50 ml), agitata per 20 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con minimo DMC ed

essiccato per aspirazione a lasciare un solido giallo che è stato combinato con un primo gruppo di solido. Il solido è stato essiccato sotto vuoto per tutta la notte a lasciare il prodotto desiderato 29 come solido giallo (82,8 g, 96%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,50 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 3,13 - 3,10 (m, 4H), 2,57 - 2,47 (segnale mascherato, 1H) e 2,08 - 1,93 (m, 4H). MS (ES+) 418,1.

Passaggio 3: acido 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilico cloridrato 30

A una soluzione di acido 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilico (acido trifluoroacetico) 29 (73 g, 124,7 mmol) in NMP (662,7 ml) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4 M in 1,4-diossano) (37,40 ml di 4 M, 149,6 mmol). Dopo qualche secondo si è formato un precipitato giallo. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con minimo NMP quindi MTBE ed essiccato per aspirazione a lasciare un prodotto puro 30 come solido giallo chiaro, (59,7 g, resa quantitativa). MS (ES+) 418.1.

Passaggio 4: 2-ammino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-[4-(oxetan-3-yl)piperazine-1-carbonyl]-1-piperidyl]-3-pyridyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbossammide (composto I-G-32)

A una sospensione gialla di acido 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carbossilico (acido cloridrico) 30 (59,7 g, 131,5 mmol) in NMP (477,6 ml) è stato aggiunto DIPEA (50,99 g, 68,72 ml, 394,5 mmol) quindi [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi(dimetil ammino)metilen]dimetilammonio (ione boro tetrafluoruro (1)) (51,44 g, 144,7 mmol). Dopo qualche secondo si è formata una sospensione gialla. La miscela è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente quindi è stata aggiunta 1-(ossetan-3-il)piperazina 25 (preparata secondo la Preparazione N-32) di seguito) (26,18 g, 184,1 mmol). La sospensione color crema/marroncina si trasforma in soluzione arancio (esotermia da 23,9 a 29,4 °C). La beuta è stata posta su bagno di ghiaccio/acqua fino a raggiungere una temperatura interna di 24 °C, quindi il bagno di ghiaccio è stato rimosso e in seguito la temperatura interna è rimasta stabile a 24 °C.

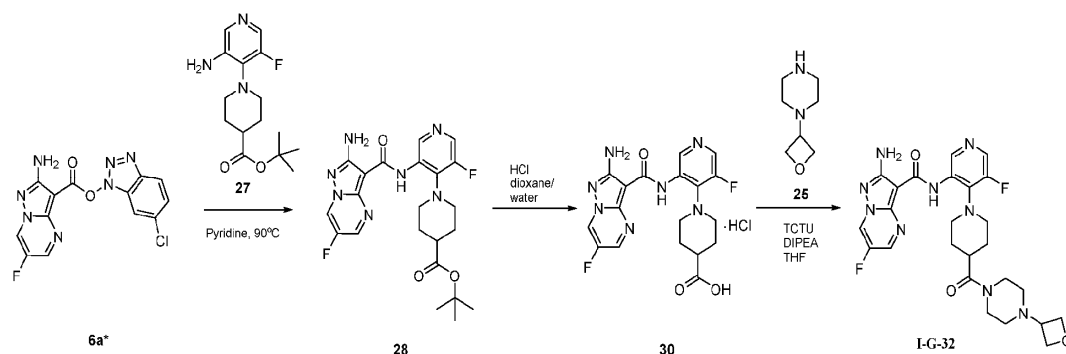
La soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente quindi raffreddata su un bagno di

ghiaccio/sale/acqua prima di aggiungere lentamente acqua (1,015 l) in porzioni da 100 ml. Prima di aggiungere i successivi 100 ml di acqua, si è atteso che l'esotermia fosse tra 17 °C e 20 °C (interni), quindi si è lasciato raffreddare tra 10 e 15 °C. Si è ripetuto fino ad aggiungere tutta l'acqua. Una volta terminata l'esotermia, il bagno di ghiaccio/sale/acqua è stato rimosso e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti (si forma una sospensione spessa giallo crema). Il solido è stato raccolto per filtrazione mediante imbuto sinterizzato, ben lavato con acqua quindi essiccato mediante aspirazione per 10 minuti. Il vuoto è stato rimosso e il solido sospeso in acqua in un imbuto sinterizzato, quindi il vuoto è stato riapplicato e il solido essiccato mediante aspirazione per tutta la notte quindi essiccato in forno a vuoto per 24 ore a 40 °C <10 mBar.

Il solido (54,5 g) è stato sospeso in etanolo (545 ml, 10 vol eq.) e scaldato a refluxo per 2 ore quindi raffreddato a temperatura ambiente nel corso di 2 ore. Il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con minimo etanolo ed essiccato mediante aspirazione per 1 ora a lasciare il prodotto come solido giallo pallido. Il solido è stato posto in forno a

vuoto a 23,5 °C e <10 mBar per tutta la notte a lasciare il prodotto I-G-32 come solido giallo pallido, (51 g, resa del 64%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,34 (t, 0,7H), 3,61 (dt, 4H), 3,48 - 3,41 (m, 2,5H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 3,99 - 2,93 (m, 1H), 2,28 (dt, 4H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,07 (t, 2H). MS (ES+) 542,3.

Schema 2c: Approccio alternativo alla preparazione del composto I-G-32



Pyridine = Piridina

dioxane/water = diossano/acqua

Passaggio 1: terz-butyl 1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 28

6-cloro-1H-benzo-[d]-[1,2,3]-triazol-1-il 2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossilato 6a*
(45 g, 129,4 mmol) e terz-butyl 1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 27 (40,1

g, 135,9 mmol) sono stati sospesi in piridina (675 ml). La miscela è stata riscaldata a 95°C sotto azoto fino a completamento della reazione (determinato mediante analisi HPLC). La miscela è stata raffreddata ed è stato aggiunto etanolo (450 ml) goccia a goccia. La miscela è stata filtrata e il residuo di filtrazione lavato con etanolo (2x70 ml). La torta umida è stata essiccata a dare il prodotto 28 come solido giallo cristallino (47,7 g, 78%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,15 - 2,93 (m, 4H), 2,55 - 2,47 (segnale mascherato, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); ¹⁹F NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 153,5, -136,3; MS (ES+) 474,2.

Passaggio 2: acido 1-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il]piperidin-4-carbossilico 29

Terz-butil 1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 28 (36 g, 76 mmol) è stato sospeso in una soluzione di HCl in 1,4-diossano (4 M, 670 ml). Acqua (36 ml) è stata aggiunta goccia a goccia alla sospensione rapidamente agitata. La miscela è stata agitata sotto azoto fino a completamento della reazione (determinato mediante analisi

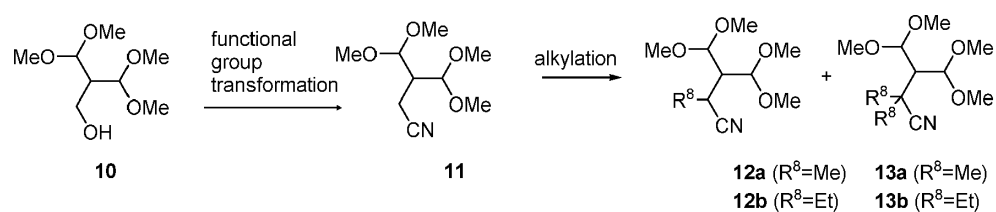
HPLC). La miscela è stata diluita con 1,4-diossano (180 ml) e filtrata. La torta di filtrazione è stata lavata con TBME (2x72 ml). La torta umida è stata essiccata a dare un solido marrone pallido (sale cloridrato, 32,7 g, 95%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,53-9,49 (m, 2H), 8,82 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 3,13 - 3,22 (m, 4H), 2,57 - 2,47 (segnale mascherato, 1H) e 2,08 - 1,93 (m, 4H); ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ - 152,9, -133,8; MS (ES+) 418,1.

Passaggio 3: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-G-32)

A una soluzione di 1-(ossetan-3-il)piperazina (525 mg, 3,69 mmol) in THF (12 ml) è stato aggiunto DIPEA (1,72 ml, 9,91 mmol), seguito da acido 1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilico (sale cloridrato, 1,5 g, 3,3 mmol). [(6-clorobenzotriazol-1-il)ossi(dimetilammino) metilen]dimetil-ammonio tetrafluoroborato (TCTU, 1,29 g, 3,64 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata sotto azoto fino al completamento della reazione (determinato mediante analisi HPLC). La miscela è stata raffreddata ed è stata aggiunta acqua (24 ml)

goccia a goccia. La miscela risultante è stata lasciata scaldare fino a temperatura ambiente e agitata per 3 ore e filtrata. Il residuo di filtrazione è stato lavato con (3x3 ml). La torta umida è stata essiccata sotto vuoto (con fuoriuscita di azoto) a 40 °C. Il prodotto è stato ottenuto come solido giallo (1,54 g, 86%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,34 (t, 0,7H), 3,61 (dt, 4H), 3,48 – 3,41 (m, 2,5H), 3,22 – 3,17 (m, 2H), 3,05 – 3,03 (m, 2H), 3,99 – 2,93 (m, 1H), 2,28 (dt, 4H), 2,17 – 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,07 (t, 2H); ¹⁹F NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 152,8, - 136,1; MS (ES⁺) 542,3.

Schema 3 - Preparazione di intermedi di butaneritrile



Functional group transformation = Trasformazione del gruppo funzionale

“Alkylation” = alchilazione

Passaggio 1: 3-(dimetossimetil)-4,4-dimetossibutanenitrile 11

2-(dimeetossimetil)-3,3-dimetossi-propan-1-olo 10

(Journal of the American Chemical Society (1973),

95(26), 8741) (92 g, 473,7 mmol) è stato disciolto in THF secco (920 ml) e la miscela è stata lasciata raffreddare con un bagno di ghiaccio. Trietilammina (143,8 g, 198,1 ml, 1,421 mol) è stata aggiunta tutta in una volta, seguita da aggiunta goccia a goccia di metan solfonil cloruro (59,69 g, 40,33 ml, 521,1 mmol) per 1 ora e mantenendo la temperatura interna al di sotto di 5 °C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora e quindi lasciata a intiepidire a temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con etilacetato (920 ml) e acqua (920 ml). Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato isolato, lavato con una soluzione satura di NaHCO₃, poi salamoia. Gli strati organici sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati e fatti evaporare a dare [2-(dimetossimetil)-3,3-dimetossipropil] metan solfonato come olio arancio (125,31 g, 97%) che è stato usato direttamente senza purificazione.

Tetraetilammonio cianide (142,3 g, 910,8 mmol) è stato aggiunto a porzioni nel corso di 10 minuti a una soluzione di [2-(dimetossimetil)-3,3-dimetossipropil]metanesolfonato (124 g, 455,4 mmol) in MeCN (1,24 l). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 72 ore, quindi porzionata tra etilacetato (1,24 l) e acqua (1,24 l).

Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato isolato, lavato con salamoia. Gli strati organici sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati e fatti evaporare a dare 3-(dimetossimetil)-4,4-dimetossibutanenitrile 11 come olio marrone (86,1 g).

Passaggio 2: 3-(dimetossimetil)-4,4-dimetossi-2-metilbutanenitrile 12a e 3-(ddimetossimetil)-4,4-dimetossi-2,2-dimetilbutanenitrile 13a

A una soluzione di 3-(dimetossimetil)-4,4-dimetossibutanenitrile 11 (250 mg, 1,205 mmol) in THF (3 ml) a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ è stata aggiunta una soluzione di iodometano (513,1 mg, 225,0 μl , 3,615 mmol) in THF (1 ml). È stata quindi aggiunta una soluzione di THF di bis(trimetilsilil)ammino)sodio (1,808 ml di 2M, 3,615 mmol), mantenendo la temperatura al di sotto $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata agitata a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 2 ore e quindi lentamente spenta con soluzione acquosa di NH_4Cl saturo (5 ml). La miscela è stata diluita con acqua e gli strati sono stati separati. Lo stato organico è stato lavato con salamoia, essiccato (Na_2SO_4) e concentrato sotto vuoto a dare un olio giallo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con un gradiente di etere di petrolio:EtOAc da 100:0 a 80:20. I solventi sono stati concentrati sotto vuoto

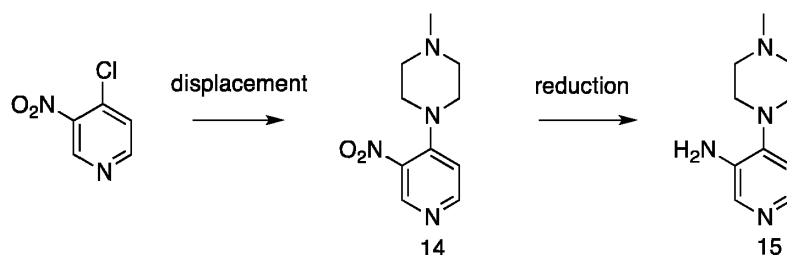
a dare un olio chiaro (194 mg). La NMR ha confermato che quest'olio è una miscela di 80% di composto di monometile 12a con e 20% di composto di bismetile 13a. La miscela è stata usata direttamente in passaggi successivi.

Passaggio 3: 3-(dimetossimetil)-2-etil-4,4-dimetossibutanenitrile 12b e 3-(dimetossimetil)-2-dietil-4,4-dimetossibutanenitrile 13b

Quando è stato usato ioduro etile al posto di ioduro metile in una procedura simile allo Schema 3, passaggio 2 precedente, una miscela di composto 12b monosostituito e composto disostituito 13b è stata isolata e usata direttamente in passaggi successivi.

Preparazione N-1: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina 15

Schema 4



Displacement = Spostamento

Reduction = riduzione

Passaggio 1: 1-metil-4-(3-nitro-4-piridil)piperazina

14

4-cloro-3-nitro-piridina (2 g, 12,61 mmol) in diossano (15 ml) è stata trattata con 1-metilpiperazina (1,515 g, 1,678 ml, 15,13 mmol) e DIPEA (2,445 g, 3,295 ml, 18,92 mmol). E la miscela è stata agitata a 80 °C per 1 ora, raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata suddivisa tra EtOAc e una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (40 ml). L'estratto organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ e concentrato a pressione ridotta a dare un olio arancio che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eleundo con 5-10% di MeOH/EtOAc/0,5-1% di NH₄OH a dare 1-metil-4-(3-nitro-4-piridil)piperazina 14 come olio giallo profondo che si è cristallizzato a riposo. (2,56 g, 11,52 mmol, 91,36%). MS (ES+) 223,4.

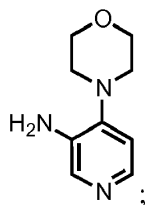
Passaggio 2: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina 15

1-metil-4-(3-nitro-4-piridil)piperazina 14 (2,56 g, 11,52 mmol) in metanolo (200 ml) è stato trattato con palladio su carbone (10% in peso% Degussa) (300 mg) e idrogenato a pressione di pallone a temperatura ambiente per 3 ore. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 4-(4-metilpiperazin-1-

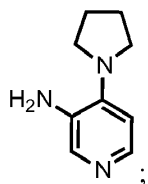
il)piridin-3-ammina 15 come solido incolore (2,124 g, 11,05 mmol, 95,89%). MS (ES+) 193,1.

I seguenti intermedi di 3-amminopiridina sono stati preparati usando la Preparazione N-1:

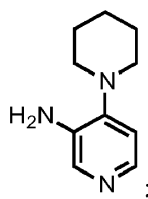
4-morfolinopiridin-3-ammina;



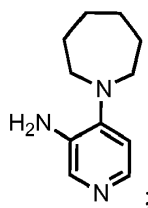
4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ammina:



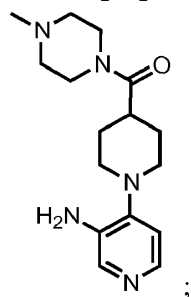
4-(piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



4-(azepan-1-il)piridin-3-ammina:

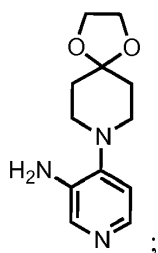


(1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone:

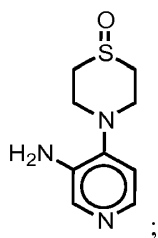


4-(1,4-diossa-8-azaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-

ammina:



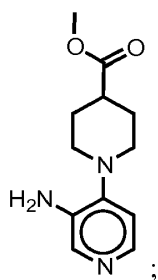
4-(3-amminopiridin-4-il)tiomorfolin 1-ossido:



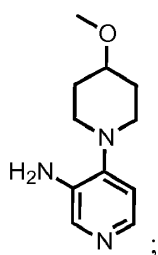
metil

1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-

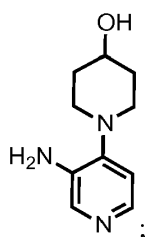
carbossilato:



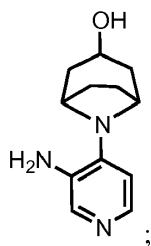
4-(4-metossipiperidin-1-il)piridin-3-ammina:



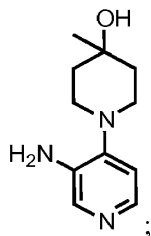
1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-olo:



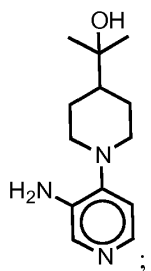
8-(3-amminopiridin-4-il)-8-azabicciclo-[3.2.1]-ottan-3-olo:



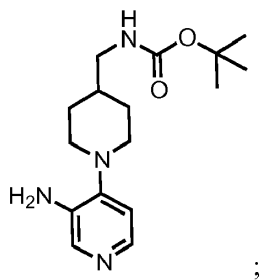
1-(3-amminopiridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-olo:



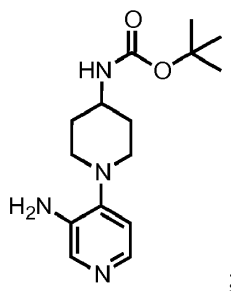
2-(1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)propan-2-olo:



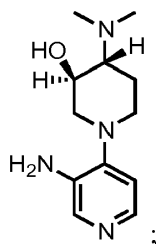
terz-butil ((1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)carbammato:



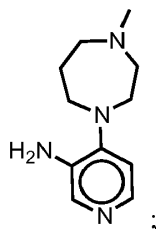
terz-butil (1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)carbammato:



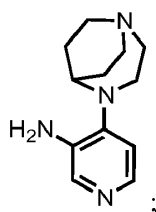
(3R, 4R)-1-(3-amminopiridin-4-il)-4-(dimetilammino)piperidin-3-olo:



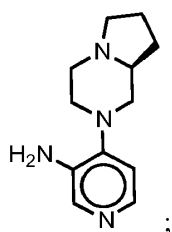
4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-ammina:



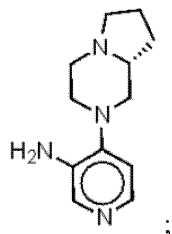
4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-il)piridin-3-ammina:



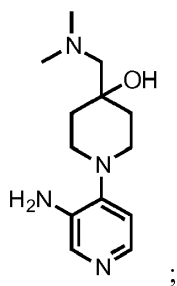
(S)-4-(esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-ammina:



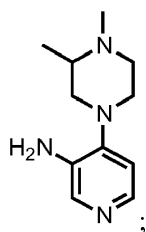
(R)-4-(esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-ammina:



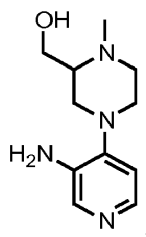
1-(3-amminopiridin-4-il)-4-((dimetilammino)metil)piperidin-4-olo:



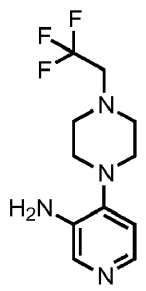
4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



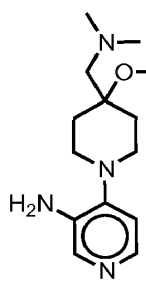
(4-(3-amminopiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-il)metanolo:



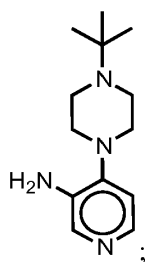
4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



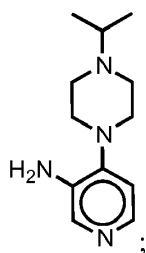
4-(4-((dimetilammino)metil)-4-metossipiperidin-1-il)piridin-3-ammina:



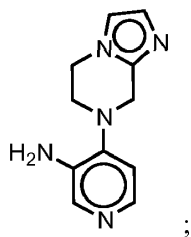
4-(4-(terz-butil)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



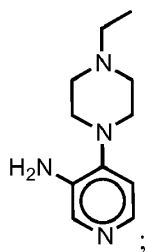
4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



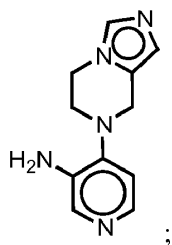
4-(5,6-diidroimidazo-[1,2-a]-pirazin-7(8H)-il)piridin-3-ammina:



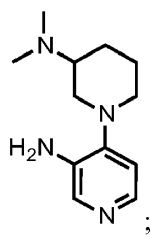
4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



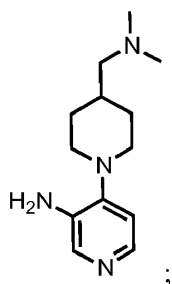
4-(5,6-diidroimidazo-[1,5-a]-pirazin-7(8H)-il)piridin-3-ammina:



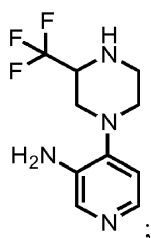
4-(3-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



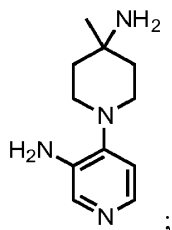
4-(4-((dimetilammino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



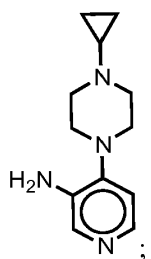
4-(3-(trifluoromeetil)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



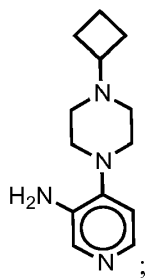
4-(4-ammino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-ammina:



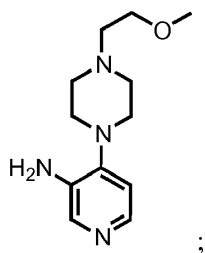
4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



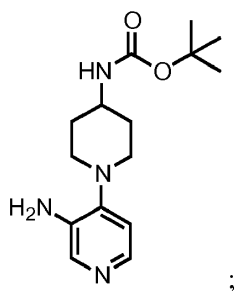
4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



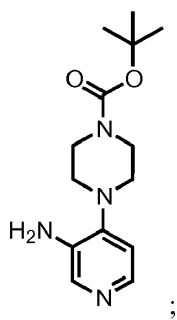
4-(4-(2-metossietil)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



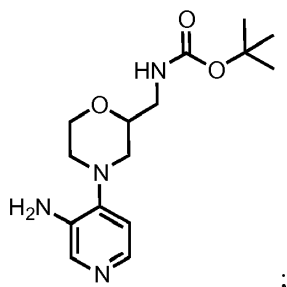
terz-butil (1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)carbammato:



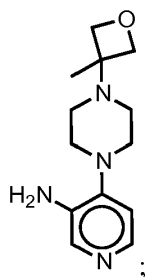
terz-butil 4-(3-amminopiridin-4-il)piperazin-1-carbossilato:



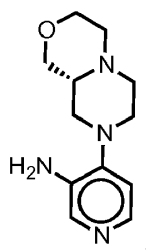
terz-butil ((4-(3-amminopiridin-4-il)morfolin-2-il)metil)carbammato:



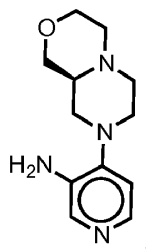
4-(4-(3-metilossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



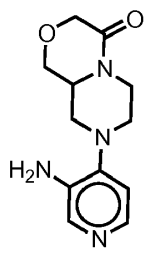
(R)-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8(1H)-il)piridin-3-ammina:



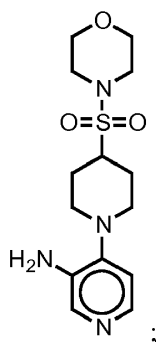
(S)-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8(1H)-il)piridin-3-ammina:



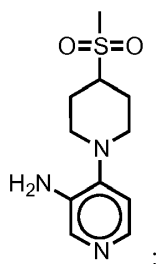
8-(3-amminopiridin-4-il)esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-4(3H)-one:



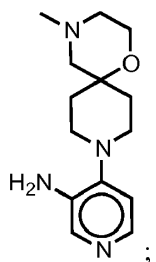
4-(4-(morfolinosolfonol)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



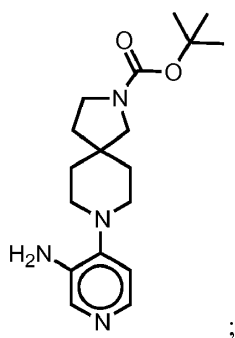
4-(4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



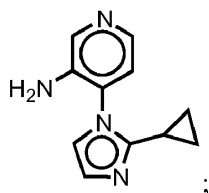
4-(4-metil-1-ossa-4,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridina:



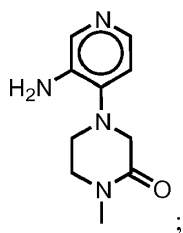
terz-butil 8-(3-amminopiridin-4-il)-2,8-diazaspiro-[4.5]-decan-2-carbossilato:



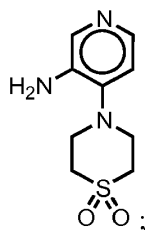
4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



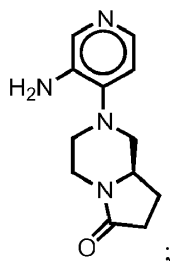
4-(3-amminopiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-one:



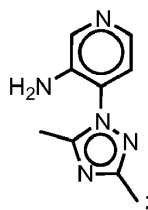
4-(3-amminopiridin-4-il)tiomorfolin 1,1-diossido:



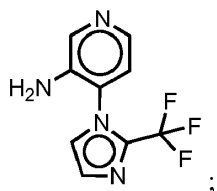
(R)-2-(3-amminopiridin-4-il)esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



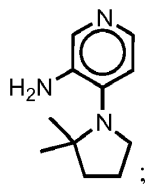
4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ammina:



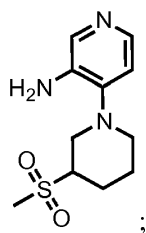
4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



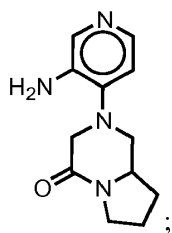
4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-ammina:



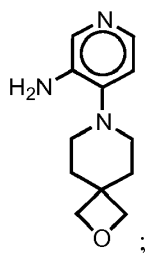
4-(3-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



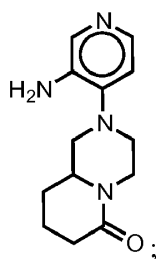
2-(3-amminopiridin-4-il)esaidropirrolo-[1,2-a]-
pirazin-4(1H)-one:



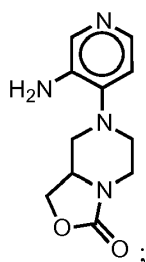
4-(2-ossa-7-azaspiro-[3.5]-nonan-7-il)piridin-3-
ammina:



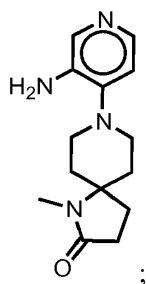
2-(3-amminopiridin-4-il)esaidro-1H-pirido-[1,2-a]-
pirazin-6(2H)-one:



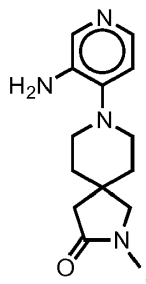
7-(3-amminopiridin-4-il)tetraidro-1H-ossazolo-[3,4-
a]-pirazin-3(5H)-one:



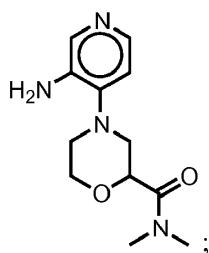
8-(3-amminopiridin-4-il)-1-metil-1,8-diazaspiro-
[4.5]-decan-2-one:



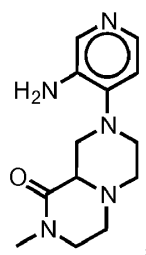
8-(3-amminopiridin-4-il)-2-metil-2,8-diazaspiro-
[4.5]-decan-3-one:



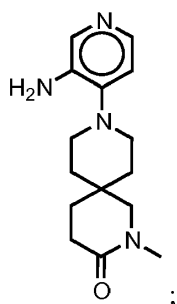
4-(3-amminopiridin-4-il)-N,N-dimetilmorfolin-2-
carbossamide:



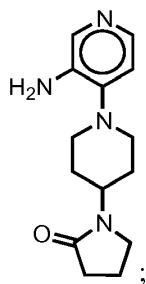
8-(3-amminopiridin-4-il)-2-metilottaidro-1H-pirazino-
[1,2-a]-pirazin-1-one:



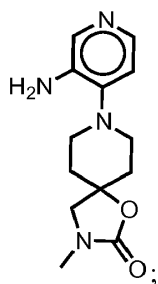
9-(3-amminopiridin-4-il)-2-metil-2,9-diazaspiro-
[5.5]-undecan-3-one:



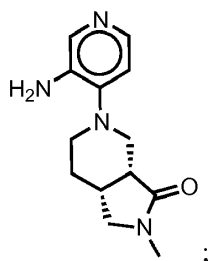
1-(1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)pirrolidin-2-one:



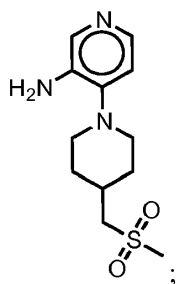
8-(3-amminopiridin-4-il)-3-metil-1-ossa-3,8-diazaspiro-[4.5]-decan-2-one:



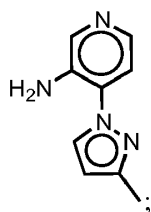
(3a*S*, 7a*S*)-5'-(3-amminopiridin-4-il)-2-metilesaidro-1*H*-pirrolo-[3,4-*c*]-piridin-3(2*H*)-one:



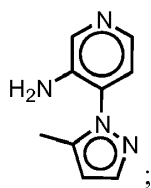
4-(4-((metilsolfonil)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



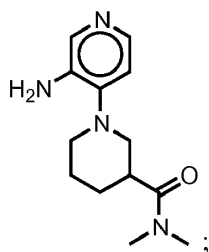
4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ammina:



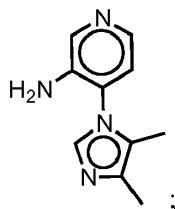
4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ammina:



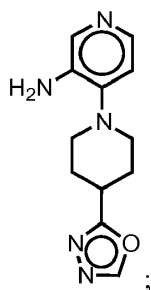
1-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-3-carbossammide:



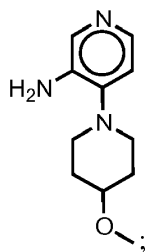
4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



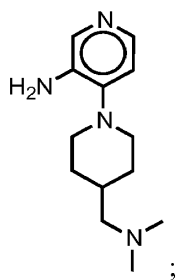
4-(4-(1,3,4-ossadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



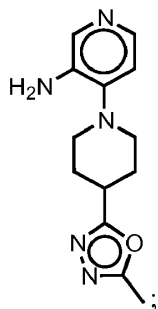
4-(4-metossipiperidin-1-il)piridin-3-ammina:



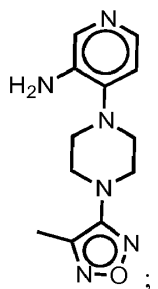
4-(4-((dimetilammino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



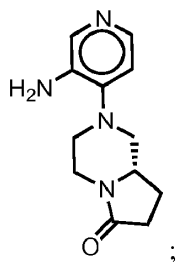
4-(4-(5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



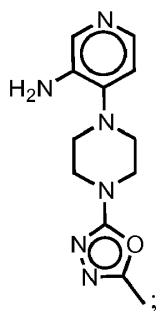
4-(4-(4-metil-1,2,5-ossadiazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



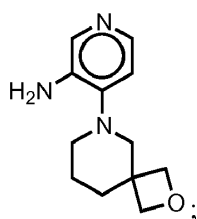
(S)-2-(3-amminopiridin-4-il)esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



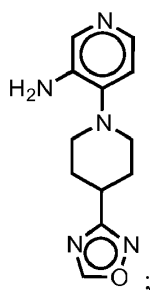
4-(4-(5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



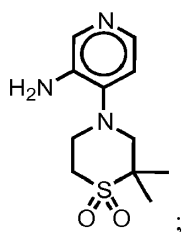
4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.5]-nonan-6-il)piridin-3-
ammina:



4-(4-(1,2,4-ossadiazol-3-il)piperidin-1-il)piridin-3-
ammina:

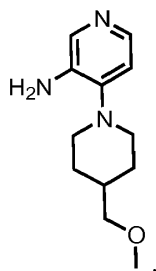


4-(3-amminopiridin-4-il)-2,2-dimetiltiomorforlin-1,1-
diossido:



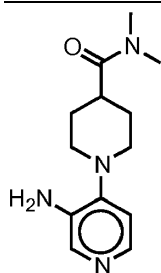
e

4-(4-(metossimetil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



Preparazioni generiche di amminopiridine

Preparazione N-2: 1-(3-amminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carbossammide



Passaggio 1: acido 1-(3-ammino-4-piridil)piperidin-4-carbossilico

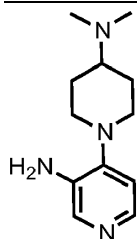
Una fiala da microonde è stata caricata con metil 1-(3-ammino-4-piridil)piperidin-4-carbossilato (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-1) (176 mg, 0,7106 mmol), MeOH (3 ml) e H₂O (0,1 ml). LiOH (51,06 mg, 2,132 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata per tutta la notte a 50 °C. La reazione è stata sottoposta a quenching mediante addizione di soluzione di HCl fino a raggiungere pH = 3-4. La miscela di reazione è stata quindi concentrata a pressione ridotta a dare acido 1-(3-ammino-4-piridil)piperidin-4-carbossilico che è stato usato senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 222,1.

Passaggio 2: 1-(3-amminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carbossammide

Una fialetta da microonde è stata caricata con acido 1-(3-ammino-4-piridil)piperidin-4-carbossilico (125

mg, 0,197mmol), TBTU (200 mg, 0,62 mmol) e N-metilmetanammine (3,5 ml, 2 M in MeOH). La provetta è stata sigillata e la miscela agitata per 3 ore a 120 °C. Il grezzo è stato ridisciolti in MeOH e caricato in una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquata con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta a dare 1-(3-amminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carbossamide. MS (ES+) 249,2.

Preparazione N-3: 4-(4-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: terz-butyl (1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(metil)carbammato

A una soluzione di terz-butyl N-[1-(3-nitro-4-piridil)-4-piperidil]carbammato (2100 mg, 6,514 mmol) (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione N-1) e iodometano (4,623 g, 2,028 ml, 32,57 mmol) in DMF a 0 °C è stato aggiunto idruro di sodio in porzioni (312,7 mg, 7,817 mmol). La reazione è stata agitata a 0 °C per 1

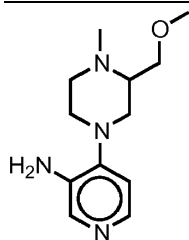
ora, a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata sottoposta a quenching versando la miscela di reazione su una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio, quindi estratta con etilacetato (2 x 50 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (2 x 50 ml), essiccati e fatti evaporare a lasciare un solido arancio. Al solido grezzo disciolto in MeOH (50 ml) è stato aggiunto Pd/C (10%) (346 mg) e la miscela è stata agitata in atmosfera di idrogeno per 4 ore. La reazione è stata filtrata mediante celite e fatta evaporare a lasciare terz-butil (1-(3-amminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(metil)carbammato come olio giallo. (600 mg, 20%) MS (ES+ -tBu) 251,1.

Passaggio 2: 4-(4-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-ammina

Una soluzione di LiAlH₄ (49,57 mg, 1,306 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a una soluzione di terz-butil N-[1-(3-ammino-4-piridil)-4-piperidil]-N-metilcarbammato (100 mg, 0,3264 mmol) in THF a temperatura ambiente. La reazione è stata agitata a 50 °C per 3 ore, quindi a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata sottoposta a quenching mediante addizione goccia a goccia di THF umido. La miscela di reazione è stata ripartita tra 1N di NaOH (50 ml) e

dietil etere (50 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (MgSO_4) e fatti evaporare a lasciare 4-(4-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-ammina come olio giallo. MS (ES+) 221,1.

Preparazione N-4: 4-(3-(metossimetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 2-(metossimetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazina

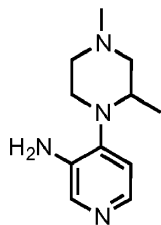
A (1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-2-il)metanolo (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione N-1) (250 mg, 0,9910 mmol) in DMF (2 ml) a 0 °C è stato aggiunto NaH (59,43 mg, 1,486 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 10 min, prima di aggiungere MeI goccia a goccia (281,3 g, 123,4 µl, 1,982 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente ed è stata agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata caricata su una colonna SCX prelavata, sciacquata con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato pu-

rificato mediante cromatografia su colonna su silice eluendo con 1-15% di MeOH:DCM a dare 2-(metossimetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazina (84 mg, 32%). MS (ES+) 237,1.

Passaggio 2: 4-(3-(metossimetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

A una soluzione di 2-(metossimetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazina (84 mg, 0,31mmol) in metanolo è stato aggiunto Pd su C (10%, umido, Degussa) (10 mg) e la miscela di reazione è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente in un pallone di idrogeno. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 4-(3-(metossimetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come pellicola. (72 mg, 96 %). MS (ES+) 267,1.

Preparazione N-5: 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina

A una soluzione di terz-butil 3-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carbossilato (preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nel Pas-

saggio 1 della Preparazione N-1) in DCM (5 ml) è stato aggiunto TFA (1,445 g, 976,4 µl, 12,67 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 48 ore a temperatura ambiente, quindi il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il grezzo è stato ridisciolti in MeOH e caricato in una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquata con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta a dare 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (334 mg, 71%). MS (ES+) 223,1.

Passaggio 2: 2,4-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina

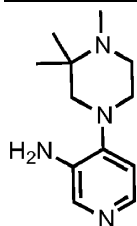
A 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina in DMF (1,5 ml di 0,3 M, 0,4500 mmol) a 0 °C è stato aggiunto NaH (18,00 mg, 0,4500 mmol). La reazione è stata agitata per 10 min, quindi è stato aggiunto Mel (60,68 g, 26,61 gel, 0,4275 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente e sottoposta a quenching con aggiunta di acqua. Il grezzo è stato caricato su una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquato con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia

su colonna eluendo con 1-15% MeOH:DCM a dare 2,4-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina. MS (ES+) 237,2.

Passaggio 3: 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

Una soluzione di 2,4-dimetil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (89 mg, 0,3767 mmol) in metanolo (4 ml) e Pd su C (10%, umido, Degussa) (20 mg) è stata idrogenata per tutta la notte a temperatura ambiente in un'atmosfera di idrogeno (pallone). Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione su una cartuccia di celite e lavato con metanolo. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (71 mg, 91%). MS (ES+) 207,2.

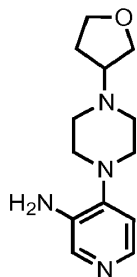
Preparazione N-6: 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



A 4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione N-1) (120 mg, 0,5817 mmol) in DMF (2 ml) a 0 °C è stato aggiunto NaH (20,94 mg, 0,5235 mmol). La miscela di reazione è

stata agitata per 10 min a 0°C, quindi è stato aggiunto MeI (276,3 ul, 0.5526mmol, 2M in TBDME). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente ed è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. Il grezzo è stato caricato su una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquato con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta a dare 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (128 mg, 73%). MS (ES+) 221,1.

Preparazione N-7: 4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetraidrofuran-3-il)piperazina

Una beuta a fondo rotondo è stata caricata con 1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (preparata secondo metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione N-1), diidrofuran-3(2H)-one (98 mg, 1,13 mmol) e acido acetico (129 ul, 2,27 mmol) in MeCN (4 ml). Na(OAc)₃BH (482,4mg, 2,27 mmol) è stato aggiunto

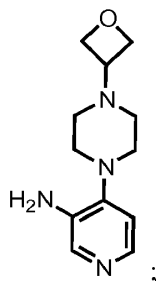
e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata suddivisa tra EtOAc e una soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 . Gli estratti organici sono stati essiccati su MgSO_4 e concentrati a pressione ridotta a dare 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetraidrofuran-3-il)piperazina come solido giallo. MS (ES+) 279,1.

Passaggio 2: 4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina

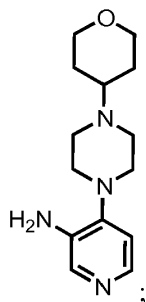
Una soluzione di 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetraidrofuran-3-il)piperazina (316 mg, 1,13 mmol) in MeOH (15 ml), Pd su C (10%, umido, Degussa) (120 mg) è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente in un'atmosfera di idrogeno (pallone). La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e concentrata a pressione ridotta. Il grezzo è stato ridisciolto in MeOH e caricato in una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquata con MeOH e il prodotto è stato rilasciato con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta a dare 4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina come solido che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. (300 mg, purezza 77%, resa 82%). MS (ES+) 249,2.

La seguente amminopiridina è stata preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-7:

4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:

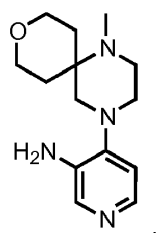


4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:

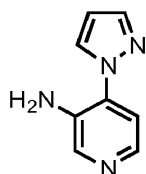


e

4-(1-metil-9-ossa-1,4-diazaspiro-[5.5]-undecan-4-il)piridin-3-ammina:



Preparazione N-8: 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina

Una sospensione di pirazolo (150 mg, 2,2 mmol) e Cs₂CO₃ (526 mg, 1,6 mmol) in MeCN anidro (3,5 ml) è

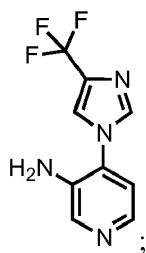
stata agitata per 20 minuti in atmosfera inerte. 4-cloro-3-nitro-piridina (233 mg, 1,47 mmol) è stata quindi aggiunta e agitata per tutta la notte a 75 °C. L'insolubile è stato rimosso per filtrazione e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina che è stata usata senza ulteriore purificazione. (410 mg, 98%). MS (ES+) 191,1.

Passaggio 2: 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-ammina

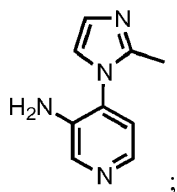
A una soluzione di 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina (410 mg, 2,15 mmol) in MeOH (15 ml) è stato aggiunto Pd su C (10%, umido, Degussa) (129 mg) e la miscela di reazione è stata agitata vigorosamente a temperatura ambiente in atmosfera di idrogeno (pallone). Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-ammina. (285 mg, 82%). MS (ES+) 161,1.

La seguente amminopiridina è stata preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-8:

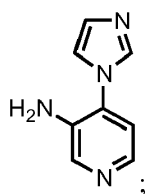
4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



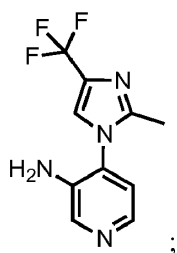
4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



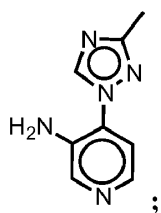
4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:



4-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ammina:

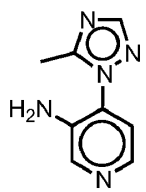


4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ammina:

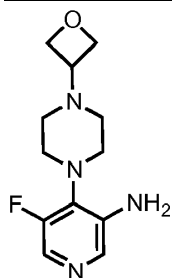


e

4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ammina:



Preparazione N-9: 5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina

In un contenitore di reazione/reattore a bomba sigillato da 100 ml, 3-cloro-5-fluoro-4-iodo-piridina (5600 mg, 21,75 mmol) è stata assorbita in NMP (12 ml). Alla soluzione marrone chiaro risultante è stato aggiunto DIPEA (3,373 mg, 4,546 ml, 26,10 mmol) seguito da piperazina (2,810 g, 32,62 mmol). Il recipiente è stato sigillato e termoriscaldato a 120 °C per 18 ore. La miscela è stata lasciata a raffreddare a temperatura ambiente ed è stata concentrato sotto vuoto a dare una gomma marrone che è stata purificata mediante cromatografia su silice, eluendo con un gradiente di DCM-DCM:MeOH:NH₃ (90:10:1) da 100-0 a 0:100. Frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e concentrate sotto vuoto a dare 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina come solido color crema. (3,52 g, 75%). MS (ES+) 216,0.

Passaggio 2: 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(ossetan-3-il)piperazina

A una sospensione di 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina (900 mg, 4,173 mmol) in THF (9,000 ml) è stato aggiunto 3-ossetanone (601,4 mg, 8,346 mmol). A questa miscela in N₂, è stato aggiunto triacetossi-boroidruido di sodio (2,034 g, 9,598 mmol) in porzioni nel corso di 5 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. MeOH (2 ml) è stato aggiunto alla beuta prima di concentrare la miscela sotto vuoto. Il residuo è stato ripartito tra acqua (50 ml) ed EtOAc (50 ml). La fase acquosa è stata basificata a pH 7-8 con NH₄OH. Gli stratin organici combinati sono stati lavati con sallowia (30 ml), essiccati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto a dare 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(ossetan-3-il)piperazina come solido color crema che è stato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 272,1.

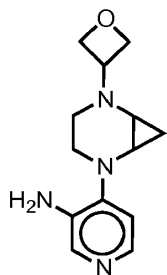
Passaggio 3: 5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina

In una provetta a pressione contenente 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(ossetan-3-il)piperazina (800 mg, 2,944 mmol) è stato aggiunto diossano (6 ml). A questa soluzione è stato aggiunto terz-butyl carbammato

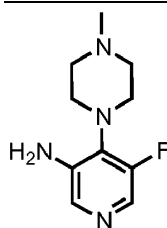
(517,3 mg, 4,416 mmol), Cs_2CO_3 (1,918 g, 5,888 mmol), xantphos (85,17 mg, 0,1472 mmol) seguito da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134,8 mg, 0,1472 mmol). La provetta è stata sigillata e termoriscaldata per 60 ore a 115 °C. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata su un tampone di celite. La torta è stata lavata con EtOAc e il filtrato combinato è stato concentrato sotto vuoto a dare un olio nero. Il residuo è stato ripreso in DCM (2 ml) ed è stato aggiunto TFA (3 ml). La soluzione marrone scuro trasparente risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e quindi concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato caricato su una cartuccia SCX-2 (10 g). La cartuccia è stata irrigata con MeOH (x3, CV) prima di eluire il prodotto desiderato con 2 M di NH_3 in MeOH (x3 CV). L'eluente basico è stato concentrato sotto vuoto a dare un olio marrone scuro che è stato purificato mediante cromatografia su silice eluendo con DCM-DCM:MeOH: NH_3 (90:10:1) un gradiente da 100-0 a 30:70. Frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e concentrate sotto vuoto a dare 5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina come solido marrone chiaro. 295 mg: MS (ES+) 253,2.

Le seguenti amminopiridine sono state preparate secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-9:

4-(5-(ossetan-3-il)-2,5-diazabicciclo-[4.1.0]-eptan-2-il)piridin-3-ammina:



Preparazione N-10: 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

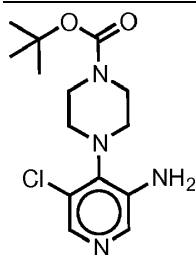
Una soluzione di 3-cloro-5-fluoro-4-iodo-piridina (2,18 g, 8,468 mmol), 1-metilpiperazina (1,272 g, 1,409 ml, 12,70 mmol) e DIPEA (2,189 g, 2,950 ml, 16,94 mmol) in MeCN (13,08 ml) è stata scaldata a 130 °C nel forno a microonde per 300 min. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e purificata mediante cromatografia su colonna su silice eluendo con 0-10% di MeOH/DCM. Frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sottovuoto per lasciare 1-

(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-metilpiperazina come giallo/marrone. (1,16 g, 59%). MS (ES+) 230,0.

Passaggio 2: 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

Una miscela di terz-butil carbammato (709,9 mg, 6,060 mmol), Cs_2CO_3 (3,291 g, 10,10 mmol), xantphos (146,1 mg, 0,2525 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (231,2 mg, 0,2525 mmol) e 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-metil-piperazina (1,16 g, 5,050 mmol) in diossano (11,60 ml) è stata scaldata a 110 °C per 1 ora. A temperatura ambiente, terz-butil carbammato (709,9 mg, 6,060 mmol), xantphos (146,1 mg, 0,2525 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (231,2 mg, 0,2525 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata ulteriormente riscaldata a 120 °C nel microonde per 1 ora. La miscela di reazione è stata poi filtrata mediante un tampone di celite e lavata con metanolo e il filtrato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice usando il sistema ISCO associato alla colonna eluendo con 0-10% di MeOH/DCM. Frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sottovuoto a dare 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come olio vischioso marrone chiaro. (642 mg, 60%). MS (ES+) 211,1.

Preparazione N-11: terz-butil 4-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)piperazina-1-carbossilato



Passaggio 1: terz-butil 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carbossilato

Una miscela di 4-bromo-3-cloro-5-nitro-piridina (700 mg, 2,948 mmol), terz-butil piperazin-1-carbossilato (823,6 mg, 4,422 mmol) e DIPEA (762,0 mg, 1,027 ml, 5,896 mmol) in NMP (2,5 ml) è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc e acqua. L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su MgSO_4 , concentrato a pressione ridotta a dare terz-butil 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazina-1-carbossilato che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione (1 g, 99%). MS (ES+) 343,1.

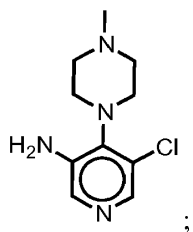
Passaggio 2: terz-butil 4-(3-cloro-5-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carbossilato

A una soluzione di terz-butil 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carbossilato (900 mg, 2,626 mmol) e ZnBr_2 (118,3 mg, 28,16 μl , 0,5252 mmol)

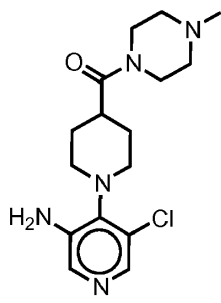
in metanolo (27,00 ml) è stato aggiunto Pd su C (10%, umido, Degussa) (300 mg). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore in atmosfera di idrogeno (pallone). Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare terz-butil 4-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)piperazina-1-carbossilato che è stato usato senza ulteriore purificazione (820 mg, 99%). MS (ES+) 313,2.

Le seguenti amminopiridine sono state preparate secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-11:

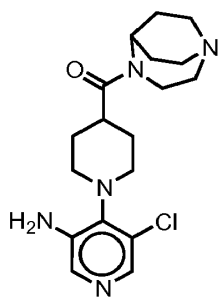
5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina:



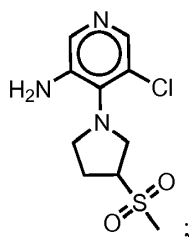
(1-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)piperidin-4-il) (4-metilpiperazin-1-il)metanone:



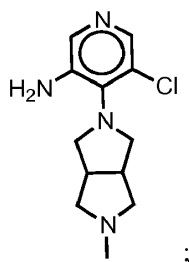
(1-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)piperidin-4-il) (1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-il)metanone:



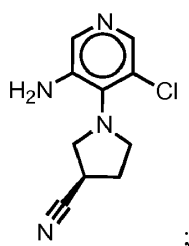
5-chloro-4-(3-(metilsolfonol)porrolidin-1-il)piridin-3-ammina:



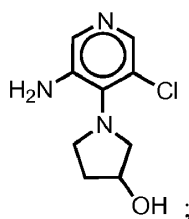
5-chloro-4-(5-metilesaidropirrolo-[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)piridin-3-ammina:



(R)-1-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)pirrolidin-3-carbonitrile:

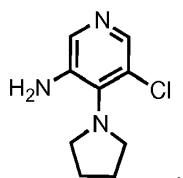


1-(3-ammino-5-cloropiridin-4-il)pirrolidin-3-olo:

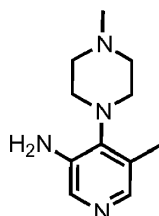


e

5-chloro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ammina:



Preparazione N-12: 1-metil-4-(3-metil-5-nitropiridin-4-il)piperazina



Passaggio 1: 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil)piperazina

A una beuta essiccata in forno in azoto è stato aggiunto 1-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4-metilpiperazina (sintetizzata da 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina secondo metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione N-1) (750 mg, 2,491 mmol), Pd₂dba₃ (34,21 mg, 0,03736 mmol) e X-Phos (35,62 mg, 0,07473 mmol). THF anidro (37,50 ml) è stato aggiunto seguito da 1,4-diazabicciclo-[2.2.2]-ottan trimetilaluminio (638,6 mg, 2,491 mmol). La reazione è stata scaldata fino al reflusso per 2 ore, poi raffreddata fino a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata suddivisa tra acqua ed EtOAc. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati (MgSO₄) e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice usando il sistema ISCO asso-

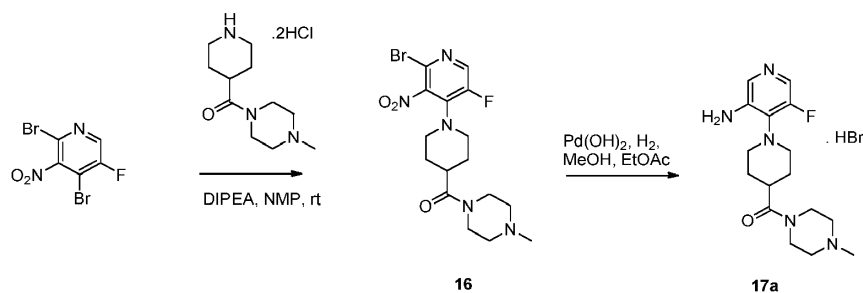
ciato alla colonna (colonna da 24 g, etilacetato/etere di petrolio [0-100% EtOAc]) a dare 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil)piperazina come olio giallo. (290 mg, 49%). MS (ES+) 237,1.

Passaggio 2: 5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-ammina

Una sospensione di Pd su C, (10%, umido, Degussa) (130,6 mg, 0,1227 mmol) con 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil)piperazina (290 mg, 1,227 mmol) in metanolo (5,800 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte in atmosfera di idrogeno (pallone). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e lavata con metanolo ed etilacetato e il filtrato concentrato sotto vuoto a lasciare 5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come olio giallo (243 mg, 96%). MS (ES+) 207,1.

Preparazione N-13: (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone (idrobromuro) 17a

Schema 5



rt = temperatura ambiente

Passaggio 1: (1-(2-bromo-5-fluoro-3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone 16

Una beuta a fondo arrotondato è stata caricata con (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanone diidrocloreto (16,45 g, 57,89 mmol) e DIPEA (23,20 g, 31,27 ml, 179,5 mmol) in NMP (160 ml). 2,4-dibromo-5-fluoro-3-nitro-piridina (17,36 g, 57,89 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente in atmosfera di azoto. (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanone diidrocloreto aggiuntivo (1,65 g, 0,1 eq) e DIPEA (1 ml, 0,1 eq) sono stati aggiunti e agitati a temperatura ambiente per ulteriori 3 ore. La miscela è stata diluita con EtOAc, lavata con acqua (3x). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3x) e gli estratti organici combinati sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati (solfato di sodio), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia (330 g SiO₂, da 0 al 5% di MeOH [contenente il 10% di idrossido di ammonio]/DCM) a dare il prodotto come solido giallo (20,24 g, 81%). MS (ES+) 432,0.

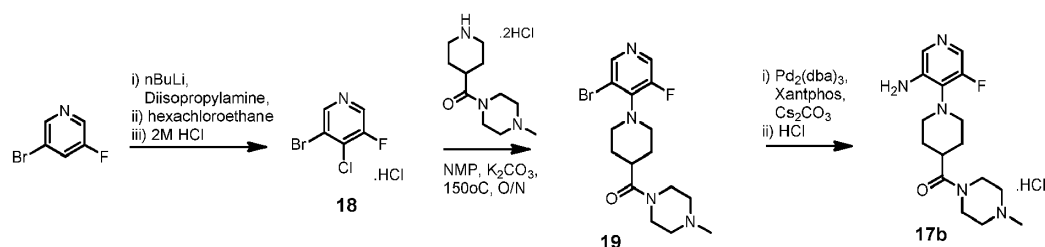
Passaggio 2: (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone idrobromuro 17a

[1-(2-bromo-5-fluoro-3-nitro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanone 16 (20,24 g, 47,04 mmol) è stato disciolto/sospeso in MeOH (389 ml)/EtOAc (78 ml) e Pd(OH)₂ (1,651 g, 2,352 mmol) è stato aggiunto. La miscela risultante è stata degassata mediante cicli di vuoto/azoto (x5) e l'atmosfera è stata scambiata con cicli di vuoto/idrogeno (x5). La miscela di reazione è stata agitata vigorosamente in atmosfera di idrogeno (pallone) per 6 ore. Pd(OH)₂ (4,95 g) aggiuntivo è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per tutta la notte in idrogeno. La miscela è stata filtrata attraverso celite, lavata con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per lasciare una gomma arancio. Circa 150 ml di etanolo sono stati aggiunti e la miscela è stata ruotata su buchii per 10 minuti, un precipitato giallo si è formato durante questo periodo. La sospensione è stata sonicata per 5 minuti e il solido è stato quindi raccolto per filtrazione, lavato con minimo etanolo ed essiccato per aspirazione per 1 ora a dare il prodotto come solido giallo pallido. Un secondo raccolto di prodotto è stato ottenuto concen-

trando il filtrato sotto vuoto. Il residuo è stato quindi sospeso in etanolo minimo e sonicato per 5 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, essiccato per aspirazione a lasciare il secondo raccolto come prodotto come solido giallo. Entrambi i raccolti di prodotto sono stati combinati a dare il prodotto come solido giallo (15,8 g, 79%). MS (ES+) 322,2.

Preparazione N-14: (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone (cloridrato) 17b

Schema 6



Diisopropylamine =Diisopropilammina

Hexachloroethane =Esacoloroetano

Passaggio 1: 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina cloridrato 18

A una soluzione di diisopropilammina (6,899 g, 9,555 ml, 68,18 mmol) in THF (75 ml) raffreddato a -78 °C, è stato aggiunto butillitio (25 ml di 2,5 M in esani, 62,5 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata intiepidire fino a -20 °C, quindi riraffreddata fino

a -78 °C. Una soluzione di 3-bromo-5-fluoro-piridina (10 g, 56,82 mmol) in THF (25 ml) è stata aggiunta goccia a goccia mantenendo la temperatura al di sotto di -70 °C (circa 30 minuti). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e una soluzione di 1,1,1,2,2,2-esacloroetano (14,8 g, 62,5 mmol) in THF (20 ml) è stata quindi aggiunta goccia a goccia, mantenendo la temperatura al di sotto di -70 °C (nel corso di circa 30 minuti). La miscela è stata agitata a -78 °C per 20 minuti, lasciata intiepidire a temperatura ambiente, riraffreddata a 0 °C e sottoposta a quenching con acqua (100 ml). EtOAc (400 ml) è stato quindi aggiunto e lo strato organico separato, lavato con acqua (2x), salamoia (1x), essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto vuoto a lasciare un solido marrone. Il solido è stato triturato in pentano (100 ml) per 10 minuti, quindi filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare il prodotto come olio marrone quindi triturato in un solido cristallino a riposo (11,85 g, 89%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

A una soluzione di 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (7,56 g, 32,18 mmol) in pentano (100 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (2M in etere) (17,7 ml di 2 M, 35,4 mmol). Un precipitato bianco sporco si è im-

mediatamente formato. La miscela è stata agitata per 5 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con pentano ed essiccato per aspirazione a dare il prodotto desiderato come solido bianco sporco (4,79 g, 60%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

Passaggio 2: (1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone 19

Una miscela di (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanone diidrocloreuro (50,65 g, 178,2 mmol), 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina cloridrato 18 (40 g, 162 mmol) e carbonato di potassio (94,04 g, 680,4 mmol) in NMP (400 ml) è stata scaldata a 150 °C per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente quindi filtrata per rimuovere i sali inorganici e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in EtOAc (800 ml), lavato con salamoia (100 ml x 4), essiccato (MgSO_4), filtrato e concentrato sotto vuoto dare un olio marrone vischioso. Questo residuo è stato purificato mediante colonna su gel di silice (circa 800 g di silice), il prodotto caricato su silice in DCM, quindi eluito con il 3% di metanolo (contenente il 10% di idrossido di ammonio)/DCM a dare il

prodotto desiderato come olio marrone che si è cristallizzato a riposo (27,44 g, 44%). MS (ES+) 387,1.

Passaggio 3: (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone cloridrato 17b

Pd₂(dba₃) (3,818 g, 4,169 mmol) e Xantphos (4,824 g, 8,337 mmol) sono stati aggiunti a una miscela degassata (3 x cicli vuoto/N₂) di difenilmetanimmina (16,62 g, 15,39 ml, 91,71 mmol), [1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanone 19 (32,12 g, 83,37 mmol), terz-butil carbammato (3,649 g, 31,15 mmol), e Cs₂CO₃ (81,49 g, 250,1 mmol) in diossano (550 ml) in una beuta a fondo rotondo in N₂. La miscela di reazione è stata irrigata con azoto mediante 2 cicli di vuoto/N₂ quindi agitata a 100 °C per tutta la notte in N₂. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e ripartita tra EtOAc (1 l) e acqua (100 ml). Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua (2x 100 ml), salamoia (1x 100 ml), essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto vuoto a dare un olio arancio scuro vischioso (56,15 g). Questo residuo grezzo è stato quindi disciolto in THF (482 ml) e cloruro di idrogeno (300 ml di 2 M, 600 mmol) e la miscela è stata scaldata a 60 °C per 30 minuti. THF è stato ri-

mosso sotto vuoto e la restante soluzione acquosa è stata lavata con EtOAc (2x) quindi basificata fino a pH = 8 con 2M di soluzione di NaOHn (circa 310 ml) ed estratta con EtOAc (3x). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (1x), essiccati (MgSO_4), filtrati e concentrati sotto vuoto a dare un solido arancio (25,44 g). Il solido arancio è stato disciolto in diossano (300 ml) quindi 4M di Hcl in diossano (19,8 ml, 79,16 mmol) sono stati aggiunti lentamente nel corso di 10 minuti. La miscela è stata agitata per 20 minuti e il precipitato che si è formato è stato raccolto per filtrazione, lavato con diossano (circa 100 ml), dietil etere (100 ml), essiccato per aspirazione a dare il prodotto desiderato come solido bianco (25,13 g, 84%). MS (ES+) 322,2.

Passaggio 3a: (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone 17

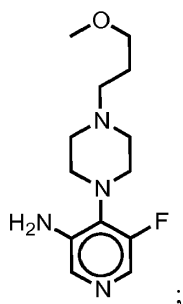
In un metodo alternativo al Passaggio 3 precedente, tris-(dibenzilideneacetone)dipalladio (1,189 g, 1,298 mmol) e xantphos (1,502 g, 2,596 mmol) sono stati aggiunti a una miscela degassata (3 x cicli vuoto/ N_2) di [1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanone 19 (10 g, 25,96 mmol) e Cs_2CO_3 (16,92 g, 51,92 mmol) in diossano (150 ml) in N_2 . La miscela è stata agitata a 100°C per tutta la

notte. La reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e il precipitato è stato rimosso per filtrazione e lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato ripartito tra EtOAc e acqua. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, salamoia, essiccati (MgSO_4) e concentrati sotto vuoto a lasciare *terz*-butil N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]carbammato come solido rosso che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 422,2.

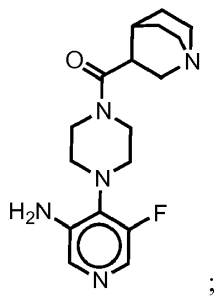
A una sospensione di *terz*-butil N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]carbammato (3,34 g, 7,924 mmol) in diossano (25 ml) è stato aggiunto HCl (4M in diossano) (8 ml di 4 M) e la miscela è stata scaldata a 40 °C per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con diossano (15 ml) quindi con EtOAc (2 x 20 ml) ed essiccato sotto vuoto a lasciare un solido bianco che è stato ripartito tra EtOAc (70 ml) e 1 M di carbonato di sodio (50 ml). L'estratto organico combinato è stato essiccato e concentrato sotto vuoto a dare 2,26 g di un solido bianco sporco che è stato sospeso in MeCN (5 ml). Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con una minima

quantità di MeCN (da 3 a 5 ml) ed essiccato per aspirazione a lasciare (1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone come solido bianco. MS (ES+) 322,1.

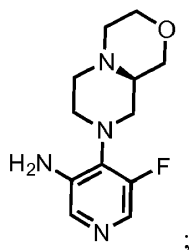
I seguenti intermedi di aminopiridina sono stati preparati usando una procedura simile alla Preparazione N-13 o Preparazione N-14:
5-fluoro-4-(4-(3-metossipropil)piperazin-1-il)piridin-3-ammina:



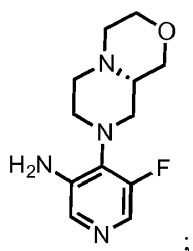
(4-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)(chinuclidin-3-il)metanone:



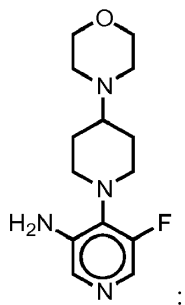
(R)-5-fluoro-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-ammina:



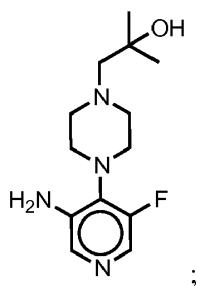
(S)-5-fluoro-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H-il)-piridin-3-ammina:



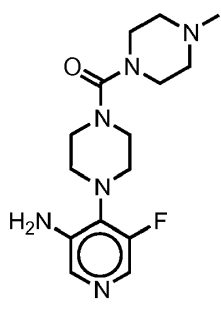
5-fluoro-4-(4-morpholinopiperidin-1-yl)piridin-3-
ammina:



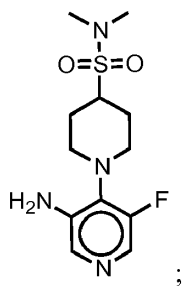
1-(4-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)-
2-metilpropan-2-olo:



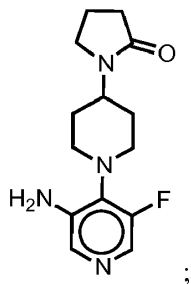
(4-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-
metilpiperazin-1-il)metanone:



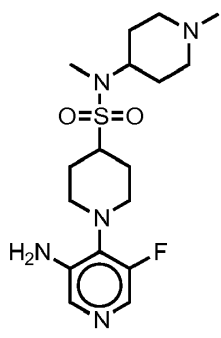
1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)-N,N-
dimetilpiperidin-4-solfonammide:



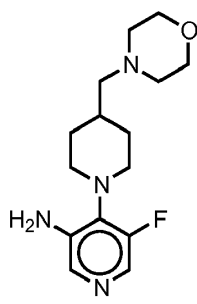
1-(1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-yl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one:



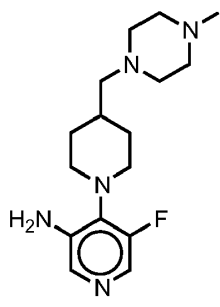
1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-sulfonamide:



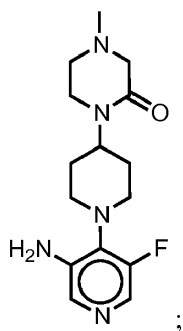
5-fluoro-4-(4-(morpholinomethyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-ammine:



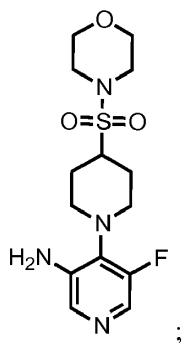
5-fluoro-4-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-ammine:



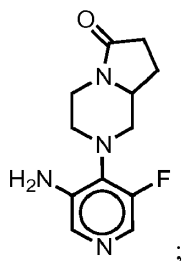
1-(1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-yl)piperidin-4-yl)-
4-metilpiperazin-2-one:



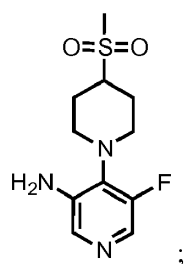
5-fluoro-4-(4-(morfolinosolfonol)piperidin-1-
il)piridin-3-ammina:



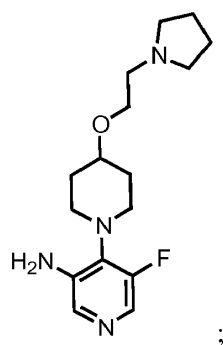
2-(3-amino-5-fluoropyridin-4-yl)esaidropirrolo-[1,2-
a]-pirazin-6(2H)-one:



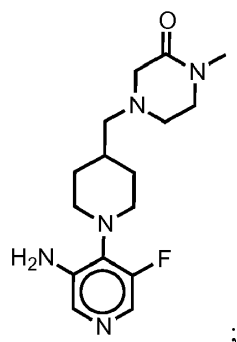
5-fluoro-4-(4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-
3-ammina:



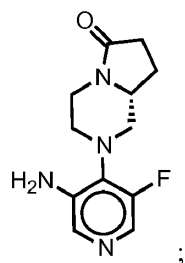
5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etossi)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



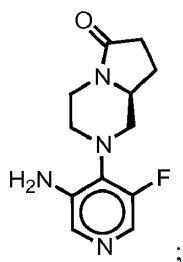
4-((1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)-1-metilpiperazin-2-one:



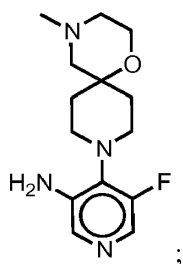
(R)-2-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)esaidopirrolo-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



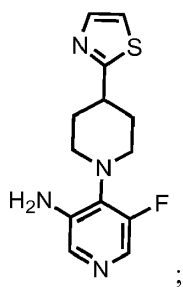
(S)-2-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)esaidopirrolo-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



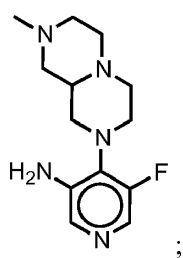
5-fluoro-4-(4-metil-1-ossa-4,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridin-3-ammina:



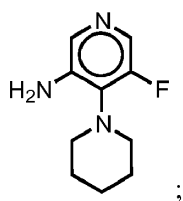
5-fluoro-4-(4-(tiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



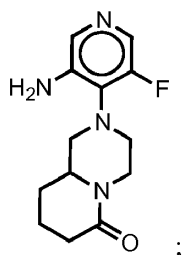
5-fluoro-4-(8-metilesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H-yl)-piridin-3-ammina:



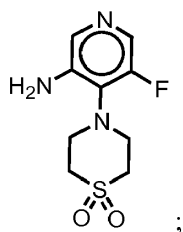
5-fluoro-4-(piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



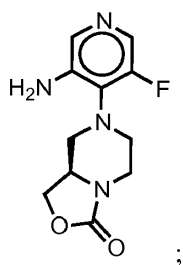
2-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)esaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



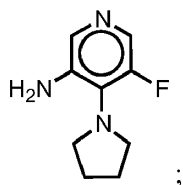
4-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)tiomorfolino 1,1-diossido:



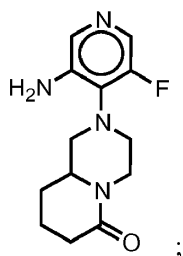
(R)-7-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)tetraidro-1H-ossazolo-[3,4-a]-pirazin-3(5H)-one:



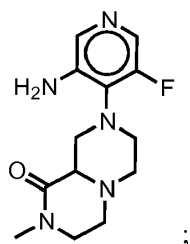
5-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ammina:



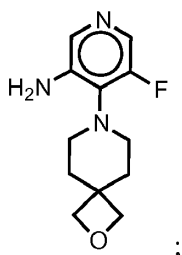
2-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)esaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-6(2H)-one:



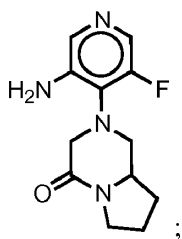
8-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)-2-metilottaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-1-one:



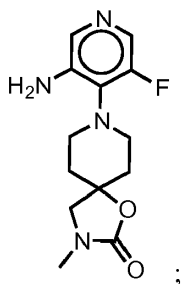
5-fluoro-4-(2-ossa-7-azaspiro-[3.5]-nonan-7-il)piridin-3-ammina:



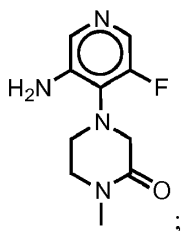
2-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-4(1H)-one:



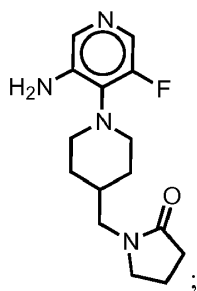
8-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)-3-metil-1-ossa-3,8-diazaspiro-[4.5]-decan-2-one:



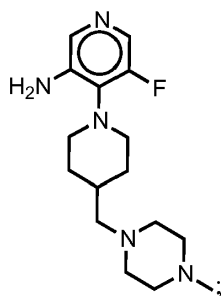
4-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-one:



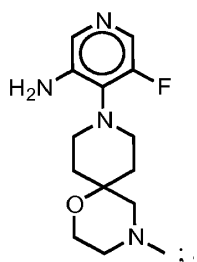
1-((1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-one:



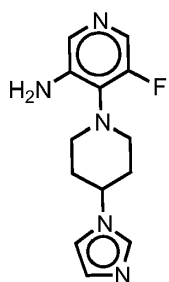
5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



5-fluoro-4-(4-metil-1-ossa-4,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridin-3-ammina:

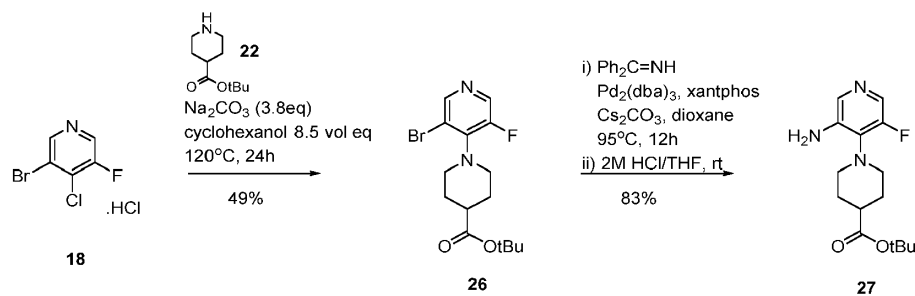


e
4-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-ammina:



Preparazione N-15: terz-butil 1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato

Schema 7a:



Cyclohexanol =Cicloesanololo

Dioxane = diossano

rt = temperatra ambiente

Passaggio 1: terz-butil 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato 26

Una beuta a flangia da 3 l dotata di un termometro, condensatore, linea di azoto e agitatore a ponte è stata scaldata a 40°C (esterno) quindi caricata con cicloesanololo (750 ml), carbonato disodico (129,8 g, 1,225 mol), 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (acido cloridrico 18) (137,5 g, 556,8 mmol) e terz-butil piperidin-4-carbossilato (123,8 g, 668,2 mmol) sciacquata con cicloesanololo (350 ml). La miscela è stata scaldata fino a 120°C di temperatura interna per tutta la notte (18 ore). La miscela di reazione è stata rimossa dalla piastra bollente e lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Acqua (687,5 ml) ed EtOAc (687,5 ml) sono stati aggiunti, agitati per 10 minuti quindi trasferiti in un imbuto di separazione. EtOAc aggiuntivo (1,238 l) è stato aggiunto, miscelato e la fase acquosa è stata rimossa. La fase organi-

ca è stata ulteriormente lavata con acqua (687 ml), la fase acquosa rimossa, lo strato organico raccolto. Le fasi acquose sono state combinate e recuperate per estrazione con EtOAc (687,5 ml), lo strato acquoso rimosso e la fase organica combinata con altri organici. Gli organici concentrato sotto vuoto (temp. del bagno ad acqua = 60 °C, vuoto ridotto fino a 2 mBar), lasciando un olio marrone vischioso.

L'olio è stato disciolto in 25% di EtOAc/petrolio e fatto passare attraverso un piccolo tampone di silice, eluendo con il 25% di EtOAc/petrolio fino a non ottenere più alcun prodotto. Il filtrato è stato concentrato sottovuoto per lasciare un olio marrone, 127,1 g. Il prodotto è stato ripurificato mediante sistema di accompagnamento ISCO (1,5 kg di silice, caricati in DCM, eluendo dallo 0 al 20% di EtOAc/petrolio), le frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sotto vuoto a lasciare il prodotto desiderato 26 come solido da giallo pallido a crema (98 g, resa del 49%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,12 (tt, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H) e 1,43 (s, 9H). MS (ES+) 361,0.

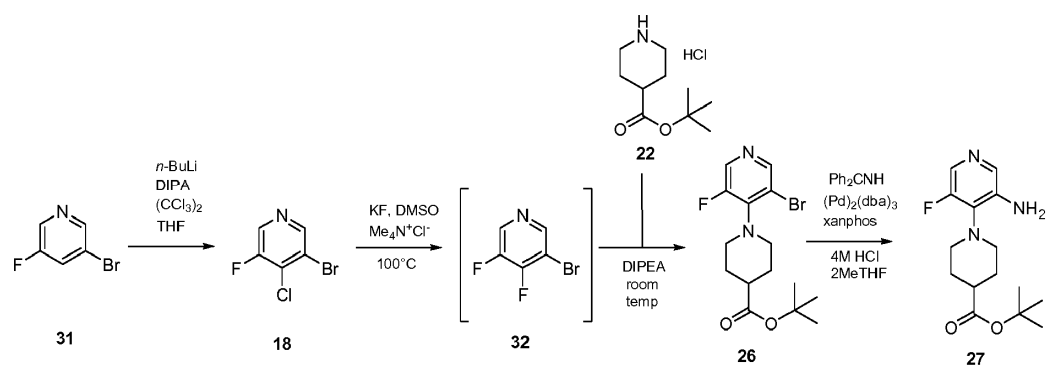
Passaggio 2: terz-butil 1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato 27

A una soluzione di terz-butil 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato 26 (98 g, 272,8 mmol), difenilmetanimmina (59,34 g, 54,94 ml, 327,4 mmol) e Cs₂CO₃ (177,8 g, 545,6 mmol) in diossano (1,274 l) è stato aggiunto xantphos (15,78 g, 27,28 mmol) e Pd₂(dba)₃ (12,49 g, 13,64 mmol). La miscela è stata agitata in azoto a 95°C per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente, quindi ripartita tra EtOAc (1000 l, 10 vol. eq.) e acqua (490 ml, 5 vol. eq.), miscelata e lo strato organico è stato separato. Gli organici sono stati ulteriormente lavati con acqua (1 x 250 ml), salamoia (250 ml), essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto per lasciare il prodotto grezzo come olio vischioso rosso scuro, 185,3 g.

Il prodotto il olio ottenuto (185,3 g) è stato disciolto in THF (882,0 ml) ed è stato aggiunto HCl (545,5 ml di 2 M, 1,091 mol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti. THF è stato ridotto sotto vuoto quindi è stato aggiunto HCl aggiuntivo (2M) (588,0 ml). Lo strato acquoso è stato lavato due volte con EtOAc (294,0 ml). Una grande quantità di precipitato giallo si è forma-

ta durante l'estrazione nella fase sia organica sia acquosa, il solido dalla fase sia organica sia acquosa è stato raccolto per filtrazione ed essiccato per aspirazione. Il filtrato misto organico e acquoso è stato aggiunto all'imbuto di separazione, estratto con 2M di HCl (2 x 200 ml). Tutte le fasi acquose più il solido raccolti sul sinterizzatore (prodotto) sono state combinate a dare una sospensione. Il pH è stato regolato a 6 usando 2M di NaOH ed estratto con DCM (3 x 600 ml). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati (MgSO₄) e concentrati sotto vuoto per lasciare un solido ceroso arancio pallido, 112,2 g. Questo solido è stato sospeso in MeCN (200 ml), agitato per 10 minuti quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con minimo MeCN ed essiccato per lasciare il prodotto 27 come solido bianco (66,8 g, resa dell'83%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,91 (tt, 2H), 2,36 (tt, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (ES+) 297,1.

Schema 7b: Sintesi alternativa di terz-butil 1-(3-ammino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carbossilato



Room temp =Temp. ambiente

Passaggio 1: 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina cloridrato 18

Una soluzione di diisopropilammina (101,2 g, 140,2 ml, 1,000 mol) in tetraidrofurano (1,148 l) è stata raffreddata fino a circa da -25°C a -20°C . Butillitio (2,5M in esani) (400 ml di 2,5 M 1.000 mol) è stato aggiunto a una velocità tale da mantenere la temperatura di reazione al di sotto di -20°C (ulteriori 20 minuti). La miscela è stata quindi lasciata intiepidire a 4°C per 1 ora, quindi riraffreddata a -78°C . 3-bromo-5-fluoro-piridina (153,0 g, 869,6 mmol) in tetraidrofurano (382,5 ml) è stato aggiunto nel corso di 40 minuti. La miscela è stata agitata per 90 minuti, quindi una soluzione di 1,1,1,2,2,2-esacloroetano (205,9 g, 869,6 mmol) in tetraidrofurano (350,0 ml) è stata aggiunta goccia a goccia nel corso di 40 minuti. Al termine dell'addizione, la miscela è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata raf-

freddata a 0 °C quindi trasferita in acqua fredda (2 l), agitata per 20 minuti quindi MTBE (2,5 l) è stato aggiunto e agitato vigorosamente per 30 minuti, quindi trasferito in un imbuto di separazione e lo strato organico è stato separato. La fase acquosa è stata ritrasferita in un contenitore di reazione e ulteriormente estratta con MTBE (2,5 l), agitata vigorosamente per 10 minuti, quindi trasferita in un imbuto di separazione e lo strato organico è stato separato. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati (MgSO_4), filtrati e concentrati in un olio marrone. L'olio è stato disciolto in pentano (500 ml) ed etere (300 ml). HCl (2M in etere) (434,8 ml di 2 M, 869,6 mmol) è stato aggiunto lentamente con agitazione. Al termine dell'addizione, la miscela è stata agitata per 20 minuti, quindi il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con etere ed essiccato sotto vuoto per 1 ora per lasciare il prodotto 18 come solido beige (148,9 g, 69%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (2H, s); ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ -124,8; MS 210,8.

Passaggio 2: terz-butil 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 26

3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina cloridrato 18 (62 g, 251,1 mmol) è stato sospeso in DCM (600 ml) e agi-

tato. La miscela è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio ed è stato aggiunto lentamente idrossido di sodio (276.2 ml di 1 M, 276,2 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 1 ora. La miscela è stata sottoposta a separazione di fase. Più DCM/acqua è stato aggiunto per adiuvarne la separazione di fase. Qualche particella catramosa è rimasta nella fase acquosa. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata (MgSO_4) e concentrata. Il residuo è stato triturato con eptano. La soluzione di eptano è stata filtrata mediante un tampone di florsil, eluendo con eptano. Il filtrato è stato concentrato fino a un olio che si è solidificato. Questo ha dato 41 g di base libera.

Una miscela attentamente agitata di base libera di 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina (55 g, 0,26 mol), fluoruro di potassio (31 g, 0,53 mol) e Me_4NCl (5,8 g, 53 mmol) in DMSO (400 ml) è stata scaldata a 130 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e *terz*-butil piperidin-4-carbossilato cloridrato 22 (66 g, 0,30 mol) e DIPEA (65 g, 0,50 mol) sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il residuo è stato ripartito tra DCM/acqua. Lo

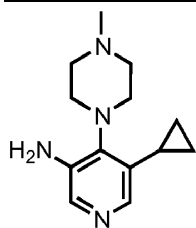
strato organico è stato lavato con acqua (3x), essiccato su Na_2SO_4 e filtrato su gel di silice usando DCM come eluente. Il filtrato è stato fatto evaporare a dare terz-butil 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 26 (61 g, 65%) come solido giallo chiaro; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 3,39 – 3,36 (m, 2H), 3,12 (tt, 2H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H) e 1,43 (s, 9H); ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ -135,2; MS (ES+) 361,0.

Passaggio 3: terz-butil 1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 27

Terz-butil 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilato 26 (800 g, 2,23 mol) è stato disciolto in 1,4-diossano (7,5 l). Difenilmetanimmina (484 g, 2,67 mol) è stata aggiunta in una porzione seguita da carbonato di cesio (1,45 kg, 4,45 mol), xantphos (129 g, 223 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (102 g, 111 mmol). 1,4-diossano addizionale (2,9 l) è stato aggiunto e la miscela riscaldata a 95 °C sotto azoto fino a completamento della reazione (determinato mediante analisi HPLC). La miscela è stata raffreddata fino a 20 °C e sono stati aggiunti etilacetato (8 l) e acqua (4 l). La fase organica è stata isolata e lavata con acqua (4 l) e salamoia (3,5 l) ed essiccata su solfato di

magnesio e filtrata. Il filtrato è stato concentrato fino a un olio marrone (1,3 kg). L'olio è stato disciolto in 2-metiltetraidrofurano (7,2 l) e 2 M di HCl sono stati aggiunti a 20 °C e la miscela agitata per 30 minuti. Lo strato acquoso è stato isolato e lo strato organico è stato estratto con 2M di HCl (1,2 l). La fase acquosa combinata è stata neutralizzata con 2M NaOH (5,4 l, pH 8-9). Il prodotto è stato estratto in 2-metiltetraidrofurano (14 l quindi 2x5 l). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua (1,6 l) e la soluzione organica concentrata. Il residuo è stato sospeso in acetonitrile (2 l), filtrato ed essiccato. Questo ha dato il prodotto 27 come solido bianco (568,7 g, 86,5%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,91 (tt, 2H), 2,36 (tt, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); ¹⁹F NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 140,0; MS (ES+) 297,1.

Preparazione N-16: 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

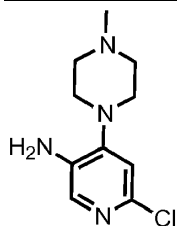
Una miscela di 1-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4-metilpiperazina (sintetizzata a partire da 1-metilpiperazina e 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina usando la pocedura del Passaggio 1 della Preparazione N-1) (467,4 mg, 1,552 mmol), ferroso; dicloro-bis-[ciclopenta-1,4-dien-1-il(difenil)fosfaniumil] palladio(2-); dicorometano (63,37 mg, 0,07760 mmol), carbonato di potassio (429,0 mg, 3,104 mmol) e acido ciclopropilboronico (200,0 mg, 2,328 mmol) in diossano (5 ml) è stata degassata e irrigata con azoto (x2). La reazione è stata riscaldata a 100 °C in una provetta sigillata per 18 ore. A temperatura ambiente la miscela di reazione è stata filtrata mediante celite e fatta evaporare fino a secchezza, a dare 1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-4-il)-4-metil piperazina come solido arancio scuro che è stato usato direttamente nella reazione successiva senza ulteriore purificazione (288 mg, 66%). MS (ES+) 263,2

Passaggio 2: 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

A una soluzione di 1-(3-ciclopropil-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (220,4 mg, 0,8403 mmol) in metanolo (25 ml) è stato aggiunto Pd su carbonio

(10%, Degussa, 6,387 mg, 0,006002 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente in un pallone a idrogeno per 7 ore. La reazione è stata filtrata attraverso un tappo di celite, sciacquando con MeOH, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come residuo arancio. (194 mg, 99%).

Preparazione N-17: 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

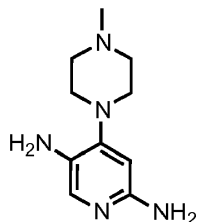
1-metilpiperazina (298,5 mg, 330,6 µl, 2,980 mmol) in THF (5 ml) è stata aggiunta a una soluzione in agitazione di 2,4-dicloro-5-nitro-piridina (500 mg, 2,591 mmol) e DIPEA (401,8 mg, 541,5 µ, 3,109 mmol) in THF (10 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto. La reazione è stata fatta agitare a temperatura ambiente per 1 ora prima di rimuovere il solvente sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion™, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% di soluzioni di MeOH/DCM) per dare 1-(2-

cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina come un solido giallo (638 mg, resa 96%). MS (ES+) 257,1.

Passaggio 2: 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (580 mg, 2,260 mmol) è stata disciolta in AcOH (20 ml) / acqua (2 ml) e Fe (2,524 g, 45,20 mmol) è stato aggiunto. La miscela risultante è stata agitata a 50 °C per 30 minuti. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente quindi caricata su una cartuccia SCX-2 da 50 g (prelavata con MeOH). La cartuccia è stata lavata con miscele di DCM/MeOH, prima di eluire il prodotto con 2 M di NH₃ in miscele di MeOH/DCM. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come solido viola (510 mg, resa 99%). MS (ES+) 227,1.

Preparazione N-18: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina



Passaggio 1: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina

1-metilpiperazina (265,5 mg, 294,0 µl, 2,651 mmol) in THF (5 ml) è stata aggiunta a una sospensione in agi-

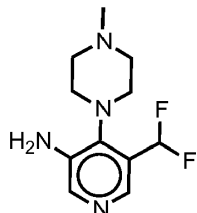
tazione di 4-cloro-5-nitro-piridin-2-ammina (400 mg, 2,305 mmol) e DIPEA (357,5 mg, 481,8 μ l, 2,766 mmol) in THF (10 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto. La reazione è stata fatta agitare a temperatura ambiente per 90 ore prima di rimuovere il solvente sotto vuoto. Il residuo è stato triturato da DCM/MeOH e il precipitato risultante è stato lavato con soluzioni di DCM/MeOH. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion™, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% 2M NH₃ in MeOH/DCM) per dare 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina come un solido giallo (355 mg, resa 65%). MS (ES+) 238,1.

Passaggio 2: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina

Pd su C, (10%, umido, Degussa) (140 mg, 0,1316 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina (355 mg, 1,496 mmol) in una miscela di EtOAc (5 ml) e EtOH (50 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso un cuscinetto di Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare 4-(4-

metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina come solido marrone (291 mg, resa 94%). MS (ES+) 208,1.

Preparazione N-19: 5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

1-metilpiperazina (2,109 g, 21,06 mmol) in DCM (62,50 ml) è stata aggiunta a una soluzione agitata di 3-bromo-4-cloro-5-nitro-piridina (5000 mg, 21,06 mmol) e DIPEA (3,266 g, 4,402 ml, 25,27 mmol) in DCM (62,50 ml) a temperatura ambiente. La reazione è stata fatta agitare a temperatura ambiente per 2 ore quindi è stata concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato ripartito tra soluzione acquosa satura di NaHCO₃ e DCM. L'estratto organico combinato è stato essiccato e concentrato sotto vuoto. Il solido arancio è stato sospeso in acido acetico (60,00 ml) prima di aggiungere ferro (7,059 g, 126,4 mmol). La miscela è stata riscaldata a 50 °C e agitata per 15 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare fino a temperatura ambiente e DCM:EtOAc (4:1) (400 ml) è stato aggiunto alla reazione. La sospensione marrone

risultante è stata filtrata usando una cartuccia di Celite preumettata (25 g), lavando con più DCM:MeOH (4:1) (200 ml). Il filtrato combinato è stato concentrato sotto vuoto a dare una gomma rosso/marrone che è stata purificata mediante cromatografia su silice (Rf companion, cartuccia da 80 g), eluendo con DCM-DCM:MeOH:NE3(90:10:1) con un gradiente di da 100-0 a 20:80. Frazioni contenenti il prodotto pulito sono state raccolte e concentrate sotto vuoto a dare 5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina come olio giallo chiaro trasparente e vischioso che solidifica a riposo. MS (ES+) 273,1.

Passaggio 2: 1-(3-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina

5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina (3000 mg, 11,06 mmol), esan-2,5-dione (6,312 g, 6,487 ml, 55,30 mmol) in acido acetico (20 ml) è stato scaldato a 70 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato ripartito tra EtOAc e una soluzione acquosa satura di NaHCO₃. L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato (MgSO₄) e concentrato sotto vuoto dando un olio che è stato purificato mediante filtrazione su silice a dare 1-(3-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-

metilpiperazina come solido bianco sporco. MS (ES+) 351,1.

Passaggio 3: 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinaldeide

Una soluzione di 1-[3-bromo-5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-piridil]-4-metilpiperazina (1250 mg, 3,579 mmol) in THF (35,79 ml) è stata raffreddata a -78 °C e t-BuLi (2,105 ml di 1,7 M, 3,579 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia. La reazione è stata agitata per 30 minuti a -78 °C prima di aggiungere DMF (261,6 g, 277,1 gel, 3,579 mmol) goccia a goccia. La miscela è stata agitata per 2 ore a -78 °C. La reazione è stata poi sottoposta a quenching con MeOH (5 ml) e lasciata intiepidire fino a temperatura ambiente. La reazione è stata lavata con soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio (50 ml) ed estratta con EtOAc (100 ml e 50 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (MgSO₄) e fatti evaporare a lasciare un olio arancio. La purificazione mediante cromatografia su colonna (da EtOAc a EtOAc:MeOH 20%) ha dato 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-metil piperazin-1-il)nicotinaldeide come solido cristallino giallo pallido. MS (ES+) 299,2.

Passaggio 4: 1-(3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina

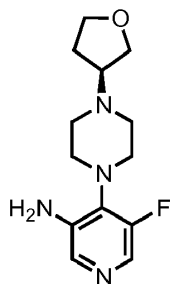
A una soluzione di 5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carbaldeide (100 mg, 0,3351 mmol) in diclorometano (335,1 μ l) a temperatura ambiente è stato aggiunto 2-metossi-N-(2-metossietil)-N-(trifluoro-{4}-solfanil)etanammina (370,8 mg, 1,676 mmol) e la miscela è stata scaldata a refluxo per 18 ore. A temperatura ambiente, la reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (2 ml) ed estratta con diclorometano (2 x 5ml) a dare 1-(3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina come olio giallo. MS (ES+) 321,2.

Passaggio 5: 5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina

Una soluzione di 1-[3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-piridil]-4-metil-piperazina (80 mg, 0,2497 mmol) e NH_2OH (165,0 mg, 4,994 mmol) in una miscela di trietilammina (101,1 mg, 139,3 μ l, 0,9988 mmol), etanolo (1 ml) e H_2O (0,25 ml) è stata scaldata a refluxo per 20 ore. Dopo essere stata raffreddata fino a temperatura ambiente la reazione è stata sottoposta a quenching caricandola direttamente su una cartuccia SCX-2 ed eluita con MeOH seguito da NH_3/MeOH . La frazione di base è stata concentrato sotto vuoto a dare 5-(difluorometil)-4-(4-

metilpiperazin-1-il)piridin-3-ammina che è stata usata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 243,1.

Preparazione N-20: (S)-5-fluoro-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: (S)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-(tetraidrofuran-3-il)piperazina

MsCl (393,3 mg, 265,7 µl, 3,433 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di (3R)-tetraidrofuran-3-olo (275 mg, 3,121 mmol) e Et₃N (379,0 mg, 522,0 µl, 3,745 mmol) in DCM (5 ml) a 0 °C e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (5 ml) e DCM (5 ml) e gli strati separati. Lo strato acquoso è stato estratto ulteriormente con DCM (2 x 5 ml) e gli estratti organici combinati lavati con soluzione di idrogenocarbonato di sodio acquosa satura (1 x 5 ml), essiccati su MgSO₄ e concentrati sottovuoto. Il residuo è stato assorbito in n-BuOH (5 ml) e 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperazina (1,010 g, 4,682 mmol) è stata aggiunta e la miscela di rea-

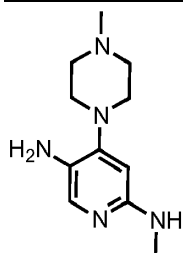
zione scaldata a 118 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice (colonna da 24 g, 0-100% EtOAc/etere di petrolio). Le frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sotto vuoto per lasciare (S)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-(tetraidrofuran-3-il)piperazina come solido bianco sporco. MS (ES+) 288,1.

Passaggio 2: (S)-5-fluoro-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ammina

Pre-catalizzatore BrettPhos (4,183 mg, 0,005250 mmol) e BrettPhos (2,818 mg, 0,005250 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di terz-butil carbammato (153,7 mg, 1,312 mmol), terz-butossido di sodio (128,7 mg, 1,339 mmol) e 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]piperazina (75 mg, 0,2625 mmol) in toluene (1,500 ml) e la restante miscela è stata sigillata (reazione in una provetta da microonde) e posta in un blocco drysyn preriscaldato a 100 °C e scaldata per 6 ore. Pre-catalizzatore BrettPhos (4,183 mg, 0,005250 mmol) e BrettPhos (2,818 mg, 0,005250 mmol) aggiuntivi sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata risigillata e scaldata a 100 °C per tutta la notte. La miscela di

reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e sottoposta a quenching con addizione di NH_4Cl saturo acquoso e quindi filtrata attraverso un tampone Celite lavando con etilacetato. Il filtrato è stato estratto con etil acetato (2 x 5 ml) e gli estratti organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto per lasciare un olio giallo pallido (102 mg). Il residuo è stato inserito in diclorometano (2 ml) ed è stato aggiunto TFA (299,3 mg, 202,2 μL , 2,625 mmol) e la soluzione risultante agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata concentrata sottovuoto e passata attraverso una cartuccia SCX eluendo il prodotto con 2M di ammoniaca in metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna su silice eluendo con 0-20% di MeOH/DCM, colonna da 4 g. Frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sottovuoto per lasciare il prodotto come un olio incolore. MS (ES+) 267,2.

Preparazione N-21: N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina



Passaggio 1: 1-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

1-metilpiperazina (119,3 mg, 132,6 µl, 1,191 mmol) in THF (1.5 ml) è stata aggiunta a una soluzione in agitazione di 2,4-dicloro-5-nitro-piridina (200 mg, 1,036 mmol) e DIPEA (160,6 mg, 216,4 µl, 1,243 mmol) in THF (3.000 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto. La reazione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e NaHCO₃ (sol. sat. acq.). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su MgSO₄ e concentrati a pressione ridotta a dare 1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina. (100%) MS (ES+) 257,1.

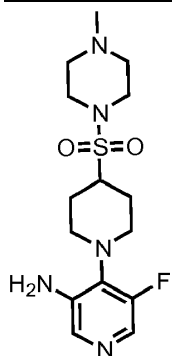
Passaggio 2: N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina

1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (265,9 mg, 1,036 mmol) e metilammina 2M in THF (2,590 ml di 2 M, 5,180 mmol) sono stati scaldati per tutta la notte in una provetta sigillata a 60 °C. La miscela è stata purificata mediante cromatografia su silice (Companion 12 g) eluendo con 0,5-15% MeOH:DCM, a dare N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina (243 mg, 93%). MS (ES+) 252,1.

Passaggio: 3 N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina

N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-ammina (243 mg, 0,9670 mmol) è stato disciolto in metanolo (10 ml) e Pd su C, umido, Degussa (50 mg, 0,4698 mmol) è stato aggiunto. La reazione è stata fatta evacuare e riempita con idrogeno tre volte e lasciata agitare a temperatura ambiente per tutta la notte. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta a dare N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diammina (173 mg, 81%). MS (ES+) 222,1.

Preparazione N-22: 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-olo

A una soluzione di 3-cloro-5-fluoro-4-iodo-piridina (1 g, 3,885 mmol) in NMP (1 ml) è stato aggiunto DIPEA (753,1 mg, 1,015 ml, 5,828 mmol) e piperidin-4-

olo (589,4 mg, 5,828 mmol) e la miscela scaldata a 120 °C per 4 ore. La miscela è stata diluita con etilacetato (30 ml), lavata due volte con acqua (20 ml) e con salamoia. Lo strato organico è stato essiccato con MgSO_4 e concentrato sotto vuoto in un solido giallo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando DCM e quindi 2% di MeOH/DCM come eluente, a dare 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-olo. MS (ES+) 231,0.

Passaggio 2: S-(1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-il) etanetioato

Isopropil (NE)-N-isopropossicarboniliminocarbammato (723,1 mg, 3,576 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a una soluzione di 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-olo (750 mg, 3,251 mmol) e trifenilfosfina (937,9 mg, 828,5 μl , 3,576 mmol) in THF a -20 °C. Dopo agitazione per 15 minuti, acido setanetioico (272,2 mg, 255,6 μmol , 3,576 mmol) è stato aggiunto, la miscela è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente ed è stata agitata per altri 30 minuti. La miscela è stata quindi diluita con etilacetato (30 ml), lavata due volte con acqua (20 ml) e con salamoia. Lo strato organico è stato essiccato con MgSO_4 e concentrato sotto vuoto in un solido giallo che è stato purificato mediante cromatografia

su colonna eluendo con 5/95 etere/etere di petrolio per eluire i sottoprodotti e quindi 10/90 etere/etere di petrolio. Le frazioni rilevanti sono state combinate e concentrate sotto vuoto a dare S-(1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il) etanetioato come solido verde. MS (ES+) 289,0.

Passaggio 3: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-solfonilcloruro,

A una miscela di HCL (1,038 ml di 2 M, 2,077 mmol) e MeCN (8 ml) è stato aggiunto NSC (693,4 mg, 5,193 mmol) e la miscela raffreddata a 10 °C e agitata finché non si è disciolta la maggior parte di NCS (693,4 mg, 5,193 mmol). Una soluzione di S-[1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil] etanetioato (500 mg, 1,731 mmol) in MeCN (8 ml) è stata aggiunta goccia a goccia. La soluzione è stata agitata per 30 minuti a 10 °C, diluita con etere e lavata con salamoia diluita. Lo strato organico è stato essiccato con MgSO₄ e concentrato sotto vuoto a dare 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-solfonil cloruro come solido giallo. MS (ES+) 313,0.

Passaggio 4: 1-((1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)solfonil)-4-metilpiperazina

A una soluzione di 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil) piperidin-4-solfonil cloruro (400 mg, 1,277 mmol) in

DCM (5 ml) è stato aggiunto TEA (129,2 mg, 178,0 µl, 1,277 mmol) seguito da 1-metilpiperazina (255,8 mg, 2,554 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata diluita con etilacetato (30 ml), lavata due volte con acqua (20 ml) e con salamoia. Lo strato organico è stato essiccato con MgSO_4 e concentrato sotto vuoto a dare un solido giallo. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con 5/95 metanolo/DCM. Le frazioni rilevanti sono state combinate e concentrate sotto vuoto a dare 1-((1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)solfonil)-4-metilpiperazine come solido verde. MS (ES+) 377,1.

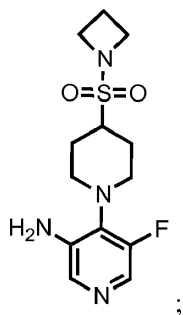
Passaggio 5: 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina

Terz-butil carbammato (211,3 mg, 1,804 mmol), terz-butossido di sodio (173,4 mg, 1,804 mmol), pre-catalizzatore BrettPhos (143,7 mg, 0,1804 mmol) e BrettPhos (96,83 mg, 0,1804 mmol) sono stati degassati mediante cicli di vuoto/azoto (x5). Una soluzione di 1-[[1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]solfonil]-4-metil-piperazina (340 mg, 0,9022 mmol) in toluene secco (9,884 ml) è stata aggiunta e la miscela risultante è stata scaldata fino a 80 °C. Dopo 5 minuti a 80 °C la reazione è stata

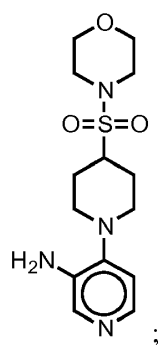
raffreddata a temperatura ambiente e ripartita tra etilacetato e acqua. Gli strati organici sono stati essiccati con MgSO_4 e concentrati sotto vuoto a dare un solido giallo. Il solido giallo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando 1% di MeOH/DCM per eluire i sotto prodotti e quindi 5-10% MeOH/DCM per eluire il prodotto. Frazioni rilevanti sono state combinate e concentrate sotto vuoto a dare un solido giallo chiaro. È stato disciolto in DCM (10 ml) seguito da TFA addizionale (1,029 g, 695,3 μmol , 9,022 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata concentrata sotto vuoto a dare 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina come solido arancio chiaro. MS (ES+) 358,1.

Le seguenti ammine sono state preparate secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione N-22

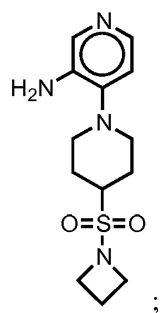
4-(4-(azetidin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-ammina:



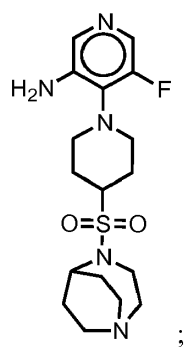
4-(4-(morfolinosolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



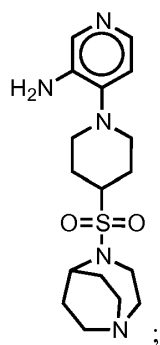
4-(4-(azetidinsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



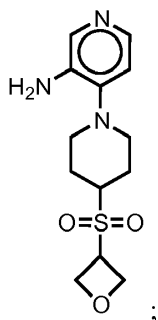
4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-ilsolfonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-ammina:



4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-ilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:

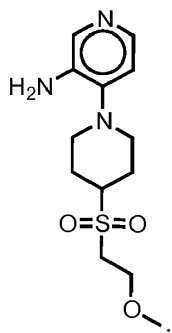


4-(4-(ossetan-3-ilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:

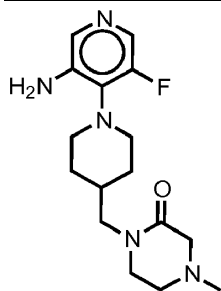


e

4-(4-((2-metossietil)solfonol)piperidin-1-il)piridin-3-ammina:



Preparazione N-23: 1-((1-(3-ammino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-2-one



Passaggio 1: terz-butil 4-(((metossi solfonil) os-si)metil)piperidin-1-carbossilato

Metanosolfonilcloruro (186,3 mg, 125,9 gel, 1,626 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a una soluzione agitata di terz-butil 4-(idrossi metil)piperidina-1-carbossilato (350 mg, 1,626 mmol) e DIPEA (222,8

mg, 300,3 µl, 1,724 mmol) in DCM (5 ml) a 0 °C. La miscela di reazione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente nel corso di 16 ore quindi trattata con acqua. Le fasi sono state separate e la fase acquosa estratta con DCM (x3). Gli estratti organici combinati sono stati essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto a dare il composto del sottotitolo come solido bianco (505 mg, resa >100%) che è stato usato direttamente presumendo una resa e una purezza del 100%. MS (ES+ - t-Bu) 238,0.

Passaggio 2: terz-butil 4-((4-metil-2-ossopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbossilato

Una dispersione di idruro di sodio al 60% (84,55 mg, 2,114 mmol) è stata aggiunta a una soluzione agitata di 4-metilpiperazin-2-one (241,3 mg, 2,114 mmol) in DMF (10 ml) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Terz-butil 4-(metil solfonilosimetil)piperidin-1-carbossilato (477 mg, 1,626 mmol) in DMF (5 ml) è stato aggiunto goccia a goccia e la reazione agitata a temperatura ambiente per altri 92 minuti quindi a 50 °C per altre 20 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, sottoposta a quenching mediante addizione di acqua e la miscela estratta con EtOAc (x3). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (x3), essiccati

(MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% di soluzioni di MeOH/DCM, caricato in DCM) per dare il prodotto *terz*-butil 4-((4-metil-2-ossopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbossilato come olio incolore (99 mg, resa 20%). MS (ES+) 312,2.

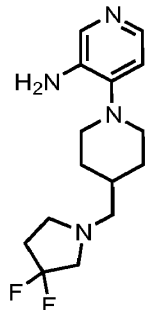
Passaggio 3: 4-metil-1-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-2-one

TFA (1 ml, 12,98 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di *terz*-butil 4-[(4-metil-2-ossopiperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbossilato (98 mg, 0,3147 mmol) in DCM (2 ml) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 5 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH₃ in miscele di MeOH/DCM. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare 4-metil-1-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-2-one come olio incolore (65 mg, resa 98%). MS (ES+) 212,0.

Passaggio 4: *terz*-butil 4-(((metossi solfonil)ossi)metil)piperidin-1-carbossilato

È stata seguita la Preparazione N-13. MS (ES+) 322,1.

Preparazione N-24: 4-(4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: terz-butil 4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carbossilato

Una miscela di 3,3-difluoropirrolidina (acido cloridrico (1)) (965 mg, 6,722 mmol), terz-butil 4-formilpiperidina-1-carbossilato (1,720 g, 8,066 mmol), DIPEA (955,6 mg, 1,288 ml, 7,394 mmol) e 4A MS tritato (965 mg,) in DCE (30 ml) sono stati agitati a temperatura ambiente per 3 ore. NaBH(OAc)₃ (ione sodio (1)) (2,848 g, 13,44 mmol) è stato aggiunto a la reazione agitata a temperatura ambiente per ulteriori 16 ore. La miscela è stata filtrata su celite (lavando con DCM) e il filtrato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 80 g, eluendo con da 0 al 10% di soluzioni di MeOH/DCM, caricato in DCM) per dare il prodotto terz-butil 4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-

carbossilato come olio incolore che è stato deprotetto direttamente presumendo una resa e una purezza del 100%. MS (ES+) 305,1.

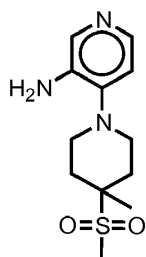
Passaggio 2: 4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidina

TFA (766,5 mg, 517,9 µl, 6,722 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di terz-butyl 4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-carbossilato (2,046 g, 6,722 mmol) in DCM (15 ml) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 66 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 50 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH₃ in miscele di MeOH/DCM. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare 4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidina come solido giallo pallido (1,15 mg, resa 84% in 2 passaggi). MS (ES+) 205,1.

Passaggio 3: 4-(4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina

È stata seguita la Preparazione N-1. MS (ES+) 297,2.

Preparazione N-25: 4-(4-metil-4-(metil solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: terz-butil 1-tia-6-azaspiro-[2.5]-ottan-6-carbossilato

A una miscela di terz-butil 1-ossa-8-azaspiro-[2.5]-ottan-8-carbossilato (1 g, 4,689 mmol) e tiourea (356,9 mg, 4,689 mmol) è stata aggiunta acqua e la miscela agitata a temperatura ambiente per 72 ore. La miscela di reazione è stata ripartita tra Dcm e acqua, l'estratto organico è stato lavato con salamoia, essiccato (MgSO₄) e concentrato a dare 1-tia-6-azaspiro-[2.5]-ottan-6-carbossilato come olio giallo pallido che è solidificato a riposo. (910 mg, 84 %). MS (ES⁺ - t-Bu) 173,9.

Passaggio 2: terz-butil 4-mercapto-4-metilpiperidin-1-carbossilato

A una soluzione di terz-butil 1-tia-6-azaspiro-[2.5]-ottan-6-carbossilato (430 mg, 1,875 mmol) in THF (5 ml) è stato aggiunto LiAlH₄ (ione litio (1)) (0,9375 ml di 2 M, 1,875 mmol) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata sottoposta a quenching mediante attenta addizione goccia a goccia di acqua (2 ml), agitata per 10 minu-

ti prima che la miscela di reazione fosse ripartita tra acqua ed EtOAc. L'estratto organico è stato lavato con salamoia, essiccato (MgSO_4) e concentrato a dare *terz*-butil 4-metil-4-solfanil-piperidin-1-carbossilato come olio incolore. (380 mg, 87 %). MS (ES-) 231,0.

Passaggio 3: *terz*-butil 4-metil-4-(metiltio) piperidin-1-carbossilato

A una soluzione di *terz*-butil 4-metil-4-solfanil-piperidin-1-carbossilato (380 mg, 1,642 mmol) in THF (5 ml) raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ è stato aggiunto LiHMDS (1,724 ml di 1 M, 1,724 mmol) e la soluzione agitata per 10 minuti prima di aggiungere MeI (256,3 mg, 0,1124 ml, 1,806 mmol) e la soluzione è stata lasciata intiepidire a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nel corso di circa 1 ora. La reazione è stata poi sottoposta a quenching attraverso l'aggiunta di cloruro di ammonio saturo ed estratta in EtOAc. La fase acquosa è stata ulteriormente estratta con EtOAc e gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati (MgSO_4) e concentrati a dare un olio giallo (390 mg, 96%).

Passaggio 4: *terz*-butil 4-metil-4-(metil solfonil) piperidin-1-carbossilato

Una soluzione di *terz*-butil 4-metil-4-metilsolfanil-piperidin-1-carbossilato (380 mg, 1,549 mmol) in DCM

(15 ml) è stata raffreddata a 0 °C e acido 3-cloroperossibenzoico (867,8 mg, 3,872 mmol) è stato aggiunto a porzioni nel corso di circa 10 minuti. La soluzione è stata agitata per 30 minuti e quindi lasciata intiepidire fino a temperatura ambiente e agitata per un'altra ora. La reazione è stata sottoposta a quenching con idrogenocarbonato di sodio saturo (4 ml) e tiosolfato di sodio saturo (4 ml) e agitata vigorosamente per 5 minuti. Lo strato di Dcm è stato rimosso e la fase acquosa ulteriormente estratta con DCM. Gli strati organici combinati sono stati lavati con carbonato di sodio saturo e salamoia, essiccati (MgSO_4) e concentrati a dare terz-butyl 4-metil-4-(metilsolfonil)piperidin-1-carbossilato come olio appiccicoso che si è solidificato a riposo (450 mg, 100%).

Passaggio 5: 4-metil-4-(metilsolfonil)piperidina

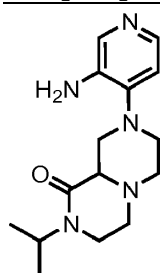
A una soluzione di terz-butyl 4-metil-4-metil solfonil-piperidin-1-carabossilato (430 mg, 1,550 mmol) in DCM (10 ml) è stato aggiunto TFA (3 ml, 38,94 mmol) e la soluzione agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata concentrata ed è stata resa azeotropica due volte con DCM a dare 4-metil-4-(metilsolfonil)piperidina come olio appiccicoso che è

stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 178,0.

Passaggio 6: 4-(4-metil-4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-ammina

È stata seguita la Preparazione N-1. MS (ES+) 270,1.

Preparazione N-26: 8-(3-amminopiridin-4-il)-2-isopropilottaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-1-one



Passaggio 1: 2-isopropil-8-(3-nitropiridin-4-il) ottaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-1-one

NaH (15,87 mg, 0,3967 mmol) poi 2-iodopropano (73,56 mg, 43,19 µl, 0,4327 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 2-(3-nitro-4-piridil)-3,4,6,7,8,9a-esaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-9-one (100 mg, 0,3606 mmol) (preparato secondo una procedura simile al Passaggio 1 della Preparazione N-1) in THF (5 ml) in N₂. La miscela di reazione è stata agitata a refluxo per 24 ore quindi è stata ripartita tra EtOAc e una soluzione acquosa di bicarbonato saturo. L'estratto organico combinato è stato lavato con sabbia, essiccato su MgSO₄ e concentrato sotto vuoto per produrre un olio che è stato usato nel passaggio

successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 320,1.

Passaggio 2: 8-(3-amminopiridin-4-il)-2-isopropil ottaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-1-one

È stato seguito il Passaggio 2 della Preparazione N-1. MS (ES+) 290,2

Preparazione N-27: (S)-5-(3-amminopiridin-4-il) esaidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazina 1,1-diossido

Passaggio 1: (S)-terz-butil 4-(metilsolfonil)-3-(((metilsolfonil)ossi)metil)piperazin-1-carbossilato

A una soluzione di terz-butil (3S)-3-(idrossi metil)piperazin-1-carbossilato (2,5 g, 11,56 mmol) in DCM (16,25 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto è stato aggiunto TEA (1,872 g, 2,579 ml, 18,50 mmol) e quindi MsCl goccia a goccia (2,913 g, 1,968 ml, 25,43 mmol). La reazione è stata fatta intiepidire fino a temperatura ambiente e agitata per 18 ore. La sospensione è stata ripartita tra DCM (2x50 ml) e acqua (50 ml). Gli organici combinati sono stati lavati con salamoia (50 ml), essiccati (Na₂SO₄) e concentrati sotto vuoto a dare un olio color miele pallido (4,9 g). Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su ISCO Companion (ELSD) eluendo con DCM (A): metanolo (B) (0-10% (B), 80 g, 16,0 CV, 60 ml/min) a dare una miscela di prodotti (2,3 g). Questo residuo oleoso è

stato purificato mediante cromatografia su colonna su ISCO Companion (ELSD) eluendo con DCM (A): etilacetato (B) (0-50% (B), 40 g, 25,0 CV, 40 ml/min) a dare (S)-terz-butil 4-(metilsolfonil)-3-(((metilsolfonil)ossi) metil) piperazin-1-carbossilato come olio incolore (1,58 g, 37%). MS (ES+) 317,0.

Passaggio 2: (S)-terz-butil tetraidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazin-5(3H)-carbossilato 1,1-diossido

A una soluzione di terz-butil (3S)-4-metilsolfonil-3-(metilsolfonilossimetil)piperazin-1-carbossilato (500 mg, 1,342 mmol) in THF anidro (10 ml) a -78 °C è stato aggiunto LiHMDS goccia a goccia (1 M in THF) (1,476 ml di 1,0 M, 1,476 mmol). La miscela di reazione è stata agitata e lasciata raggiungere lentamente temperatura ambiente nel corso di 90 minuti e agitata per 18 ore. La reazione è stata raffreddata ancora a -78 °C e quindi è stato aggiunto LiHMDS goccia a goccia (1 M in THF) (1,476 ml di 1,0 M, 1,476 mmol). La miscela di reazione è stata agitata e lasciata raggiungere lentamente temperatura ambiente nel corso di 90 minuti e agitata per altre 2 ore. La reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (5 ml) e ripartita tra l'acquoso ed etilacetato (3x50 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su (Na₂SO₄) e concentrati sotto vuoto a dare un

olio arancio (490 mg). Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su ISCO Companion (ELSD) eluendo con etere di petrolio (A): etilacetato (B) (0-40% (B), 12 g, 21,0 min, 30 ml/min) a dare (S)-terz-butil tetraidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazin-5(3H)-carbossilato 1,1-diossido come solido color crema pallido (361 mg, 97%). MS (ES+ -t-Bu) 221,0

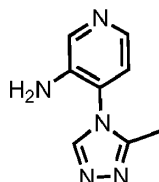
Passaggio 3: (S)-esaidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazin 1,1-diossido

A una soluzione di terz-butil (3aS)-1,1-diosso-2,3,3a,4,6,7-esaidroisotiazolo-[2,3-a]-pirazin-5-carbossilato (360 mg, 1,303 mmol) in DCM (5 ml) a 0 °C è stato aggiunto TFA (1,25 ml, 16,22 mmol) goccia a goccia e la reazione è stata agitata e intiepidita lentamente a temperatura ambiente nel corso di 45 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato assorbito su una cartuccia SCX-2 (10 g) pre-umettata (metanolo/DCM (1:1), 10 ml) e irrigata con DCM/metanolo (1:1, 50 ml) e poi i componenti base eluiti con 2 M di ammoniaca in metanolo (50 ml). L'eluente di base è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare (S)-esaidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazin 1,1-diossido come olio incolore (192 mg, 84%).

Passaggio 4: (S)-5-(3-amminopiridin-4-il)esaidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazina 1,1-diossido

È stata seguita la Preparazione N-1. MS (ES+) 269,1.

Preparazione N-28: 4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 3-bromo-4-isotiocianatopiridina

3-bromopiridin-4-ammina (5 g, 28,90 mmol) è stata sospesa in toluene secco (100 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio. Una soluzione di tiofosgene (6,646 g, 4,407 ml, 57,80 mmol) in toluene secco (100 ml) è stata aggiunta goccia a goccia nel corso di 25 minuti. la sospensione risultante arancio/rosso è stata agitata a refluxo per tutta la notte. La sospensione rossa è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta a dare un solido marrone/rosso scuro. Questo materiale è stato ripartito tra NaHCO₃ saturo e DCM. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 x 50 ml) e le sostanze organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, filtrate e concentrate a pressione ridotta a dare una gomma/un solido rosso scuro. Questo materiale è stato sospeso in MeOH/DCM, assorbito su silice a pressione

ridotta e purificato mediante cromatografia su colonna (75% EtOAc in esani, ~300 ml silice) a dare 3-bromo-4-isotiocianatopiridina come olio rosso che si è solidificato a riposo (3,513 g, resa 57%). MS (ES+) 216,9.

Passaggio 2: 2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il) idrazincarbotioammide

3-bromo-4-isotiocianato-piridina (1 g, 4,650 mmol) e acetilidrazina (344,5 mg, 4,650 mmol) sono stati disciolti in 1,4-diossano secco (10 ml) e agitati a 80 °C per 0,75 ore. La sospensione arancio è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La sospensione vischiosa è stata diluita con etere e il solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etere (3 x 5ml) a dare 2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il)idrazincarbotioammide come solido rosa salmone (1,2187 g, resa 91%). MS (ES-) 288,9.

Passaggio 3: 4-(3-bromopiridin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiolo

2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il)idrazincarbotioammide (200 mg, 0,6917 mmol) è stato disciolto in idrogenocarbonato di sodio (4 ml,) e agitato a 50 °C per 2 ore e a 100 °C per 5 ore. La miscela di reazione è stata poi lasciata a riposo a temperatura ambiente per 48 ore prima di neutralizzarla delicatamente con

Hcl diluito e ripartirla con 10% DI MeOH in DCM. Lo strato acquoso è stato estratto con altro 10% di MeOH in DCM (3 x 10 ml) e le sostanze organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, filtrate e concentrate a pressione ridotta a dare 4-(3-bromopiridin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiolo come solido arancio (152,6 mg). MS (ES+) 272,9.

Passaggio 4: 3-bromo-4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina

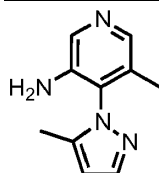
4-(3-bromo-4-piridil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiolo (145 mg, 0,5348 mmol) è stato sospeso in DCM secco (4 ml) e raffreddato in un bagno di ghiaccio. Una soluzione di perossido di idrogeno (133,5 µl del 30 %p/v, 1,177 mmol) in AcOH (1,5 mL) è stata aggiunta lentamente goccia a goccia e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata con un bagno di ghiaccio e sottoposta a quenching con addizione di 2M di NaOH e ripartita con DCM. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 x 10 ml) e le sostanze organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, filtrate e concentrate a pressione ridotta a dare una gomma/un solido giallo (112,5 mg). Questo materiale è stato ridiscioltto in MeOH/DCM, assorbito su silice a pressione ridotta e purificato mediante cromatografia

su colonna (7,5% MeOH in DCM, ~75 ml silice) a dare 3-bromo-4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina come solido color crema (82,3 mg, resa del 64%). MS (ES+) 240,9.

Passaggio 5: 4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il) piridin-3-ammina

È stata usata una procedura simile al Passaggio 3a della Preparazione N-14.

Preparazione N-29: 5-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 3-bromo-4-idrazinil-5-nitropiridina

Un soluzione di 3-bromo-4-cloro-5-nitro-piridina (500 mg, 2,106 mmol), idrato di idrazina (158,1 mg, 153,6 µl, 3,159 mmol) in etanolo (5,000 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Il precipitato giallo brillante è stato filtrato, lavato con metanolo ed essiccato sotto vuoto a lasciare 3-bromo-4-idrazinil-5-nitropiridina (390 mg, 79,5%). MS (ES-) 232,8.

Passaggio 2: 3-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina

2-(2-metil-1,3-diossolan-2-il)acetaldeide (320 mg, 2,459 mmol) e (3-bromo-5-nitro-4-piridil)idrazina (286,4 mg, 1,229 mmol) sono stati riscaldati a refflusso in etanolo (2,864 ml) per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata fino a essiccazione e il residuo è stato suddiviso tra DCM e una soluzione di idrogenocarbonato di sodio acquosa saturata. L'estratto organico combinato è stato essiccato su MgSO_4 e concentrato sotto vuoto per lasciare 3-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitro piridina come olio giallo. (200 mg, 85%). MS (ES+) 284,9.

Passaggio 3: 3-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina

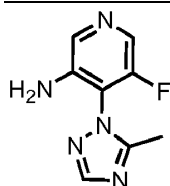
A una beuta essiccata in forno in azoto è stato aggiunto 3-bromo-4-(5-metilpirazol-1-il)-5-nitropiridina (200 mg, 0,6005 mmol), Pd_2dba_3 (8,249 mg, 0,009008 mmol) e X-Phos (8,590 mg, 0,01802 mmol). THF anidro (1,700 ml) è stato aggiunto seguito da 1,4-diazabicciclo-[2.2.2]-ottan trimetilaluminio (153 mg, 0,6005 mmol). La reazione è stata scaldata fino al refflusso per 2 ore, poi raffreddata fino a temperatura ambiente prima di essere sottoposta a quenching mediante addizione di acqua. La miscela è stata estratta con EtOAc (x3) e l'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato (MgSO_4) e

concentrato sotto vuoto per lasciare 3/1 di miscela di 3-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina e 4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-nitropiridina, che è stata usata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. (140 mg di prodotto isolato come miscela). MS (ES+) 219,0.

Passaggio 4: 5-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il) piridin-3-ammina

La riduzione è stata eseguita secondo il Passaggio 2 della Preparazione N-1. MS (ES+) 189,0.

Preparazione N-30: 5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 3-bromo-5-fluoro-4-idrazinilpiridina

3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (500 mg, 2,376 mmol), idrazina (761,4 mg, 745,7 µl, 23,76 mmol), Na₂CO₃ (503,7 mg, 4,752 mmol) in cicloesanololo è stata scaldata a 100 C° per tutta la notte. La miscela di reazione è stata filtrata su celite e caricata su una colonna SCX, lavata co miscele di DCM/MeOH ed è stata eluita con una soluzione di 2M di NH₃ in MeOH. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e una miscela 3/1 di 3-bromo-5-fluoro-4-idrazinilpiridina e 3-

bromo-4-cloro-5-idrazinilpiridina è stata usata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

MS (ES+) 205,9.

Passaggio 2: 3-bromo-5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina

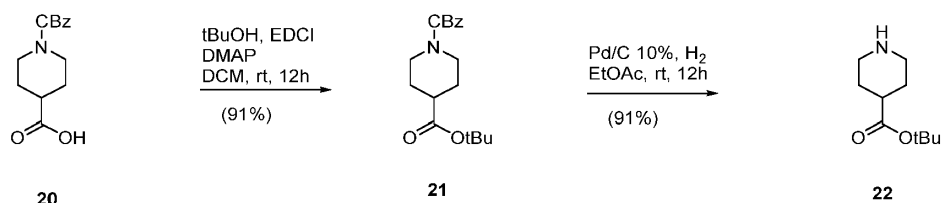
Acetammide (136,7 mg, 2,315 mmol), 1,1-dimetossi-N,N-dimetil-metanammine (382,0 mg, 425,9 µl, 3,206 mmol), in diossano è stata scaldata a 45-50 °C sotto vuoto a 150 mmHg per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Al residuo, (3-bromo-5-fluoro-4-piridil)idrazina (367 mg, 1,781 mmol) e diossano-acido acetico (1/1) è stato aggiunto e la miscela è stata scaldata a 130 °C per 1 ora quindi a 160 °C per 2 ore. A temperatura ambiente, il residuo è stato caricato su una colonna SCX, lavato con miscela di MeOH/DCM. Il filtrato viene concentrato sotto vuoto a dare 3-bromo-5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina puro come olio scuro. MS (ES+) 257,0.

Passaggio 3: 5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ammina

La riduzione di amminazione è stata eseguita secondo una procedura simile al Passaggio 3 della Preparazione N-14. MS (ES+) 194,0.

Preparazione N-31: terz-butil piperidin-4-
carbossilato

Schema 8



rt = temperatura ambiente

Passaggio 1: 01-benzil 04-terz-butil piperidin-1,4-
dicarbossilato 21

In una beuta a flangia da 5 l è stato caricato acido 1-benzilossicarbonilpiperidin-4-carbossilico 20 (200 g, 759,6 mmol) in DCM (500,0 ml) seguito da DCM aggiuntivo (2,000 l), t-butanolo (140,8 g, 181,7 ml, 1,899 mol) e DMAP (46,40 g, 379,8 mmol). La miscela è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/sale/acqua (interno -3,4 °C). 3-(etiliminometilenammino)-N,N-dimetil-propan-1-ammina (acido cloridrico (1)) (145,6 g, 759,6 mmol) è stata aggiunta a porzioni nel corso di 15 minuti, con imbuto aggiuntivo lavato con DCM (500,0 ml). La miscela è stata agitata su un bagno di ghiaccio per circa 2 ore. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso (interno 3 °C) e lasciato intiepidire a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata lavata con 5% di acido citrico (2 x 500 ml), quindi NaHCO₃ saturo (500 ml), acqua (500 ml) e so-

stanze organiche essiccate su MgSO_4 , che è stata poi filtrata e concentrata sotto vuoto per lasciare il prodotto 21 come olio giallo vischioso che è diventato un solido bianco a riposo. (246,1 g, 101%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,90 (dt, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,43 (tt, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 2H) e 1,45 - 1,37 (m, 11H).

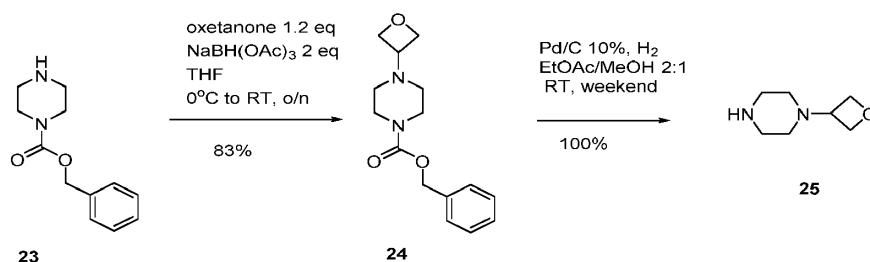
Passaggio 2: terz-butilpiperidin-4-carbossilato 22

In un matraccio fiorentino da 3 l in azoto è stato caricato Pd su C, umido, Degussa (10% Pd, 50% acqua) (8,120 g, 76,30 mmol) quindi EtOAc (1,706 l). La miscela è stata degassata mediante cicli N_2 /vuoto (3x), quindi è stata aggiunta una soluzione di 01-benzil 04-terz-butil piperidin-1,4-dicarbossilato 21 (243,7 g, 763,0 mmol) in EtOAc (243,7 ml). La miscela è stata agitata in atmosfera di idrogeno per tutta la notte. L'idrogeno è stato rifornito e la miscela è stata agitata per ulteriori 3,5 ore. Metanolo (60 ml) è stato aggiunto per aiutare la dissoluzione del precipitato quindi filtrato mediante celite, lavando bene con metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per lasciare un olio marrone con una leggera sospensione di un solido bianco, 138,6 g. Il solido è stato rimosso per filtrazione e lavato con minimo EtOAc. Il filtrato è stato concentrato sottovuoto per

lasciare il prodotto desiderato come olio marrone chiaro (129 g, 91%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,88 (dt, 2H), 2,44 (td, 2H), 2,23 (tt, 1H), 1,69 – 1,64 (m, 2H) e 1,41 – 1,33 (m, 11H).

Preparazione N-32: 1-(ossetan-3-il)piperazina

Schema 9



oxetanone = ossetanone

RT = temperatura ambiente

0°C to RT = da 0°C a temperatura ambiente

Weekend = fine settimana

Passaggio 1: benzil 4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbossilato 24

Benzil piperazin-1-carbossilato 23 (27,3 ml, 142,2 mmol) è stato disciolto in THF secco (313,1 ml) e ossetan-3-one (12,29 g, 10,93 ml, 170,6 mmol) è stato aggiunto. La soluzione risultante è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59,99 g, 284,4 mmol) è stato aggiunto a porzioni nel corso di 30 minuti, è stato aggiunto circa un quarto. La miscela è stata rimossa dal bagno di ghiaccio, lasciata intiepidire a temperatura ambiente quindi è continuata

l'addizione di $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a porzioni nel corso di 30 minuti. Al termine dell'addizione, è stata osservata un esoterma da 22 °C lentamente a 32 °C, per cui la miscela è stata successivamente raffreddata su un bagno di ghiaccio fino a raggiungere una temperatura interna di 22 °C. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la temperatura interna della miscela di reazione è rimasta stabile a 22 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte.

La sospensione bianca risultante è stata sottoposta a quenching mediante addizione di 2M di soluzione di carbonato di sodio (circa 150 ml) ($\text{pH} = 8$) e concentrata a pressione ridotta per rimuovere THF. Il prodotto è stato quindi estratto con EtOAc (3 x 250 ml). Le sostanze organiche sono state combinate, essiccate su MgSO_4 , filtrate e concentrate a pressione ridotta per lasciare il prodotto 24 come solido bianco (32,7 g, resa dell'83%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 5H) e 2,22 (t, 4H). MS (ES+) 276,8.

Passaggio 2: 1-(ossetan-3-il)piperazina 25

In un matraccio fiorentino da 1 l è stato aggiunto $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,661 g, 2,366 mmol) in azoto. MeOH (130,8 ml) e EtOAc (261,6 ml) sono stati aggiunti e la mi-

scela degassata mediante cicli di vuoto/azoto (3x). Benzil 4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbossilato 24 (32,7 g, 118,3 mmol) è stato quindi aggiunto e la miscela agitata in atmosfera di idrogeno per tutto il weekend. La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di Celite, lavando con EtOAc quindi metanolo. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per lasciare il prodotto 25 come olio arancio 1 (8,1 g, resa quantitativa). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,51 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,36 - 3,30 (segnale mascherato, 1H), 2,69 (t, 4H) e 2,14 (br s, 4H).

I seguenti composti di riferimento sono stati correttamente preparati usando una procedura simile all'Esempio 1 o agli Esempi 3a-3e:

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-4);

2-ammino-N-(5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-5);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(8-metilesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-6);

N-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-N-7);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(2-(metilammino)etil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-8);

2-ammino-N-(4-(4-(2-(dimetilammino)etil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-9);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-10);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-11);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-12);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-13);

2-ammino-6-cloro-N-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-14);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-15);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-metil-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-16);

2-ammino-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-17);

N-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-18);

(R,S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-19);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-20);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-21);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(2-metossietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-22);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-23);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-24);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-metilossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-25);

N-(4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-26);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-27);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-28);

N-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-29);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-30);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-(ossetan-3-il)-2,5-diazabicciclo-[4.1.0]-eptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-31);

2-ammino-N-(5-ciclopropil-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-32);

2-ammino-N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-33);

2-ammino-N-(4-(4-(terz-butyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-34);

2-ammino-6-cloro-N-(4-((3S,4S)-4-(dimetilammino)-3-idrossipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-35);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-((dimetilammino)metil)-4-idrossipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-36);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-37);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-39);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-(dimetilammino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-40);

2-ammino-6-cloro-N-(5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-41);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-idrossi-8-azabibicclo-[3.2.1]-ottan-8-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-42);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-43);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(5,6-diidroimidazo-[1,2-a]-pirazin-7(8H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-44);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-((dimetilammino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-45);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-((dimetilammino)metil)-4-metossipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-46);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-(metossimetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-47);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-48);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(2-(dimetilammino)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-49);

2-ammino-N-(6-ammino-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-50);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-51);

2-ammino-6-cloro-N-(6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-52);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-53);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-54);

2-ammino-N-(4-(3-amminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-55);

N-(4-(1,4-diazabicyclo-[3.2.2]-nonan-4-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-56);

2-ammino-6-cloro-N-(5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-57);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-58);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-59);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(2-metossietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Compound I-N-60);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(8-metilesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2-(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-61);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-metilossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-62);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-(idrossimetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-63);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-64);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-65);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-idrossi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-66);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-67);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(1-ossidotiomorfolin)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-68);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(2-idrossipropan-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-69);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-70);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(esaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-71);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-72);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-metossipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-73);

metil-1-(3-(2-ammino-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)piridin-4-il)piperidin-4-carbossilato (Composto I-N-74);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(5,6-diidroimidazo-[1,5-a]-pirazin-7-(8H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-75);

2-ammino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-76);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-77);

2-ammino-6-(1-cianoetil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-78);

2-ammino-N-(4-(azepan-1-il)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-79);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-80);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-morfolinopiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-81);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-82);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(4-idrossipiperdin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-83);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-84);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-85);

2-ammino-N-(5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-111)

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-(ossetan-3-il)-2,5-diazabicciclo-[4.1.0]-eptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-112);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(8-metilesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2-(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-114);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-115);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-116);

2-ammino-6-cloro-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-117);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-125);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-metossietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-127);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(chinoclidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carboassammide (Composto I-N-130);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-9-ossa-1,4-diazaspiro-[5.5]-undecan-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-133);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-135);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-ossoesaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-136);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(esaidropirazino-[2,1-c]-[1,4]-ossazin-8-(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-137);

2-ammino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-138);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-139);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-140);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-morfolinopiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-141);

2-ammino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-142);

2-ammino-6-(1-cianoetil)-N-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-143);

2-ammino-6-(1-cianoetil)-N-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-144);

2-ammino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-145);

2-ammino-N-(4-(4-(N,N-dimetilsolfamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-146);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-ossopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-147);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)solfamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-148);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-149);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-150);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-2-ossopiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-151);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-152);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolinosolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-155);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-161);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-162);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossosaidro pirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-163);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-165);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-166);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etossi)piperidin-1-il)pyridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-167);

2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-ilsolfonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-169);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(morfolinosolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-170);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-3-ossopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-171);

2-ammino-6-(1-cianociclopropil)-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-180);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossoesaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-182);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metil-1-ossa-4,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-183);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(tiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-184);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossoesaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-186);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-187);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-189);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-190);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-191);

2-ammino-6-(1-cianociclopropil)-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-192);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-2-ossopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-193);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-ilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-196);

2-ammino-N-(4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-197);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(ossetan-3-ilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-200);

2-ammino-N-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-202);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((2-metossietil) solfo-
nil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-208);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metil-3-ossopiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-209);

2-ammino-N-(4-(1,1-diossidotiomorfolino)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-210);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-metil-3-ossopiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-212);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((2-osso pirroli-
din-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-213);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((metilsolfonil)metil) piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-215);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-2-osso-1-ossa-3,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-216);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(6-ossoesaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-217);

2-ammino-N-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-218);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-219);

2-ammino-N-(4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidine-3-carbossammide (Composto I-N-220);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-221);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-ossoesaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-222);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-223);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-((3aR,7aR)-2-metil-3-ossoesaidro-1H-pirrolo-[3,4-c]-piridin-5(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-224);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-225);

N-(4-(2-ossa-7-azaspiro-[3.5]-nonan-7-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-226);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-metil-2-osso-1-ossa-3,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidine-3-carbossammide (Composto I-N-229);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(2-ossopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-230);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-3-osso-2,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-231);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-ossoesaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-232);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(8-metil-9-ossoesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-233);

4-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)piridin-4-il)-N,N-dimetilmorfolin-2-carbossammide (Composto I-N-234);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-2-osso-1,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-235);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-3-osso-2,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-236);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-ossotetraidro-1H-ossazolo-[3,4-a]-pirazin-7(3H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-238);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(2-ossa-7-azaspiro-[3.5]-nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-239);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(8-metil-9-ossosaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-240);

N-(4-(4-(1,2,4-ossadiazol-3-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-241);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-242);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metil-4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-243);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(6-ossoesaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-244);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(8-isopropil-9-ossoesaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido (Composto I-N-245);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-246);

(S)-2-ammino-N-(4-(1,1-diossidotetraidro-2H-isotiazolo-[2,3-a]-pirazin-5(3H)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-247);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-ossotetraidro-1H-ossazolo-[3,4-a]-pirazin-7(3H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-248);

2-ammino-N-(4-(1,1-diossidotiomorfolino)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-250);

2-ammino-N-(4-(2,2-dimetil-1,1-diossido tiomorfo-
lin)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-
3-carbossammide (Composto I-N-252);

N-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.5]-nonan-6-il)piridin-3-
il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-
carbossammide (Composto I-N-253);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(5-metil-1,3,4-ossadiazol-
2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-256);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(6-ossoesaidropirrolo-
[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-
a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-258);

2-ammino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrolo-[3,2-c]-
piridin-7-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-
carbossammide (Composto I-N-259);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metil-1,2,5-ossadiazol-
3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-260);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-
il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-
carbossammide (Composto I-N-263);

2-ammino-N-(4-(azepan-1-il)piridin-3-il)-6-
fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-N-264);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-265);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metossipiperdin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-266);

2-ammino-N-(4-(4-((dimetilammino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-267);

N-(4-(4-(1,3,4-ossadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-268);

2-ammino-N-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-269);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-270);

2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-il)solfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-271);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-metil-1-ossa-4,9-diazaspiro-[5.5]-undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-272);

N-(4-(4-(1,4-diazabicyclo-[3.2.2]-nonan-4-il)solfonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-273);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossoesaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-277);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossoesaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-279);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-ossoesaidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-280);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-281);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(metossimetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-282);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-283);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(3-idrossipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-284);

(R)-2-ammino-N-(5-cloro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-285);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(5-metilesaidropirrolo-[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-286);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(3-(metilsolfonil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-287);

N-(4-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-288)

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-289);

2-ammino-N-(4-(3-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-290);

2-ammino-6-fluoro-N-(5'-metossi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-82);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(2-metossimetil)-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-83);

2-ammino-N-(4-ciclopropil-5-metossipiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-84);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-1);

2-ammino-N-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-2);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-3);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-4);

2-ammino-6-cloro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-5);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-

il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-6);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-7);

2-ammino-N-(4-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-13);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-15);

2-ammino-N-(4-(4-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-25);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-54);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo-[4.1.0]-eptan-2-carbonil)piperidin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-65); e
N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-cloropridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-66).

I seguenti composti sono stati preparati usando metodi simili a quello illustrato nella procedura descritta nell'Esempio 2:

2-ammino-N-(4-(4-amminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-86);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(metilammino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-87);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-88);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-89);

2-ammino-N-(4-(2-(amminometil)morfolino)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-90);

2-ammino-N-(4-(4-(amminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-

carbrossammide (Composto I-N-91);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-

carbrossammide (Composto I-N-118);

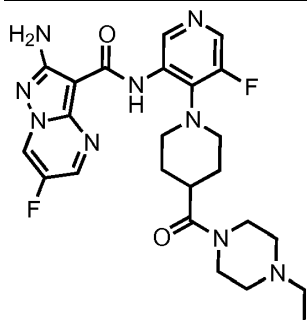
2-ammino-N-(5-cloro-4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbrossammide

(Composto I-N-126);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-(metilammino)-4-(4-metmilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbrossammide (Composto I-N-129); e

N-(4-(2,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbrossammide (Composto I-N-255).

Esempio 4: 2-ammino-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbrossammide (composto I-G-9 - composto di riferimento)



Passaggio 1: acido 1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-
[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-
il)piperidin-4-carbossilico (Composto I-N-92)

terz-butil-1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammido)piridin-4-il)piperidin-4-
carbossilato preparato secondo i metodi simili a
quello illustrato nell'Esempio 1 è stato disciolto in
DCM (5 ml). TFA (1 ml, 12,98 mmol) è stato aggiunto
goccia a goccia e la miscela è stata agitata a tempe-
ratura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è
stata concentrata a dare acido 1-(3-(2-ammino-6-
fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-
fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbossilico come so-
lido beige che è stato usato nel passaggio successivo
senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 418,1.

Passaggio 2: 2-ammino-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-
carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-
fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carabossammide

Una miscela di acido 1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-
[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)piridin-4-
il)piperidin-4-carbossilico (acido trifluoroacetico
(2)) (30 mg,), (benzotriazol-1-ilossi-dimetilammino-
metilen)dimetil-ammonio (ione boro tetrafluoruro (1))
(46,17 mg, 0,1438 mmol) e TEA (33,07 mg, 45,55 µl,
0,3268 mmol) in DMF è stato agitato a temperatura am-

biente per 5 minuti seguito dall'addizione di 1-etilpiperazina (13,68 mg, 0,1198 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata filtrata e purificata direttamente mediante fractionlynx a dare 2-ammino-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. resa del 38% MS (ES+) 514,0.

Il seguente composto è stato correttamente preparato usando una procedura simile all'Esempio 4:

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-32);

I seguenti composti di riferimento sono stati correttamente preparati usando una procedura simile all'Esempio 4:

2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-8);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ottaidropirrolo-[1,2-a]-pirazin-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-10);

(R)-2-ammino-N-(4-(4-(3-(dimetilammino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-G-11);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.3]-eptan-6-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-14);

2-ammino-N-(4-(4-((3-(dimetilammino)propil) (metil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-G-16);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(5-metilotta idro-pirrolo-[3,4-c]-porrol-2-carbonilpiperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-G-18);

2-ammino-N-(4-(4-(terz-butylcarbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-19);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-20);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metossi azetidindin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-21);

2-ammino-N-(4-(4-(3-(dimetilammino)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-22);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilazetidin-3-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-23);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metil pirrolidin-3-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-24);

2-ammino-N-(4-(4-(3-(dimetilammino)propil) carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-26);

2-ammino-N-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-29);

2-ammino-N-(4-(4-(2-(dimetilammino)etil) carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-30);

2-ammino-N-(4-(4-(2-(dimetilammino)etil)(metil) carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-31);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-33);

2-ammino-N-(4-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-35);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolin-4-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-36);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-ilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-37);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-4,7-diazaspiro-[2.5]-ottan-7-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-38);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-metossietil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-40);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-idrossi azetidindin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-41);

2-ammino-N-(4-(4-((2-(azetidin-1-il)etil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-42);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-43);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.1]-ottan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-46);

(S)-2-ammino-N-(4-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-47);

N-(4-(4-([1,3'-biazetidin]-1'-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-49);

(R)-2-ammino-N-(4-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-

fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

(Composto I-G-50);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(8-metil-3,8-diazabicciclo-[3.2.1]-ottan-3-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-52);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo-[2.2.1]-eptan-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-53);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-metil-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-55);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(piperidin-1-il)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-57);

(S)-N-(4-(4-([1,3'-bipirrolidin]-1'-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-58);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-59);

N-(4-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-60);
2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-idrossi-3-metilazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-63);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-64);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-67);

2-ammino-N-(4-(4-(4-(azetidin-1-il)piperidine-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-68);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.1]-ottan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-69);

N-(4-(4-((5S)-1,4-diazabicciclo-[3.2.1]-ottan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-

ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-70);

N-(4-(4-((5R)-1,4-diazabicciclo-[3.2.1]-ottan-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-71);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.3]-eptan-6-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-72);

2-ammino-N-(4-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-73);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-74);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metossi-3-metilazetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-75);

2-ammino-N-(4-(4-(3-cianoazetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-76);

2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-77);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-metossiazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-78);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-metossi-3-metilazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-79);

2-ammino-N-(4-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-80);

2-ammino-N-(4-(4-(3-cianoazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-81);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-82);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-83);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.4]-ottan-6-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-84);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(morfolin-4-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-85);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(metil solfonil) azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-86);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-87);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.3]-eptan-6-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-88);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-(metilsolfonil)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-89);

N-(4-(4-(1-ossa-6-azaspiro-[3.3]-eptan-6-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-90);

2-ammino-N-(4-(4-(3-etossiazetidin-1-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-91);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(3-metil osse-
tan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-
3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Com-
posto I-G-92);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-metossipirrolidin-1-
carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-
a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-93);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(3-metossipirrolidin-1-
carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-
a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-94);

4-(1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-
3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-
carbonil)-1-metilpiperazin 1-ossido (Composto I-G-
95);

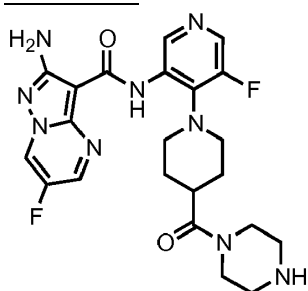
2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(1-metil azeti-
din-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-
3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Com-
posto I-G-96);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(metossi metil)
azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il) pi-
razolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-
G-98); e

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metossi
pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)

pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-99).

Esempio 5: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-12)



terz-butyl 4-(1-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carbossilato preparato usando una procedura simile all'Esempio 4 è stato disciolto in una miscela di DCM (5 ml) / TFA (1 ml, 12,98 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 90 min e poi concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante fractionlynx. Frazioni pulite sono state crioessiccate a dare 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 486,2.

I seguenti composti sono stati correttamente preparati usando una procedura simile all'Esempio 5:

2-ammino-N-(4-(4-(3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-27);

N-(4-(4-(4,7-diazaspiro-[2.5]-ottan-7-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-28);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-(metil ammino) azetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-34);

N-(4-(4-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]-ottan-3-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-44);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metil piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-45);

2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-(piperazin-1-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-48);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ottaidropirrolo-[3,4-c]-pirrol-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-

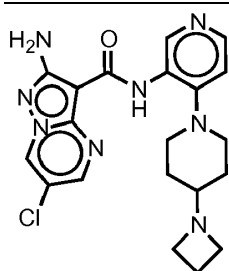
il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-51);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-metil-4-(4-(piperazin-1-carbonil) piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-56);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metipiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-61); e

N-(4-(4-(2,5-diazabicciclo-[4.1.0]-eptan-2-carbonil) piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-G-62).

Esempio 6: 2-ammino-N-(4-(4-(azetidina-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-93)



Passaggio 1: 2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-ossopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

A una soluzione di 2-ammino-6-cloro-N-[4-(1,4-diossa-8-azaspiro-[4.5]-decan-8-il)-3-piridil]pirazolo-[1,5-

a]-pirimidin-3-carbossammide (preparato secondo una procedura simile all'Esempio 1) (420 mg, 0,9771 mmol) in tetraidrofurano (10 ml) è stato aggiunto HCl (4,886 ml di 2 M, 9,771 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione risultante è stata diluita con acqua (100 ml), resa basica con 2,5 N di idrossido di sodio acquoso ed estratta tre volte con diclorometano (100 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, e concentrati a pressione ridotta a dare 2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-ossopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido giallo pallido che è stato usato senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 386,1.

Passaggio 2: 2-ammino-N-(4-(4-(azetidil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

Una soluzione di 2-ammino-6-cloro-N-[4-(4-osso-1-piperidil)-3-piridil]pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (50 mg, 0,1296 mmol), azetidina (acido cloridrico (1)) (12,12 mg, 0,1296 mmol) e formato di ammonio (8,172 mg, 0,1296 mmol) in toluene è stata scaldata a refluxo per 1 ora con un'apparecchiatura di Dean-Stark. La reazione è stata raffreddata fino a

temperatura ambiente e fatta evaporare. Il solido giallo risultante è stato disciolto in DMSO e purificato mediante fractionlynx a dare 2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido bianco. (27 mg, 31%). MS (ES+) 427,2.

I seguenti composti sono stati correttamente preparati usando una procedura simile all'Esempio 6:

2-ammino-6-hloro-N-(4-(4-(3-(dimetilammino)azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-94);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-metossipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-95);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.3]-eptan-6-il) piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-96);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-97);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-98);

N-(4-(4-(2-ossa-6-azaspiro-[3.4]-ottan-6-il) piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-99);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(1-ossidotiomorfolino) piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-100);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(5,6-diidroimidazo-[1,5-a]-pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-101);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(5,6-diidroimidazo-[1,2-a]-pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-102);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-103);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-morfolinopiperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-104);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-105);

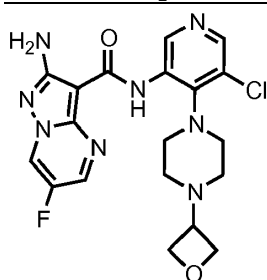
2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-(dimetilammino) pirroli-
din-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-
a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-106);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3-metossiazetidin-1-
il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-107);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)
piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-108); e

N-(4-(4-(6-ossa-1-azaspiro-[3.3]-eptan-1-
il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-
cloropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Com-
posto I-N-109).

Esempio 7: 2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-(ossetan-3-
il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-
[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-110)



A una soluzione di 2-ammino-N-(5-cloro-4-(piperazin-
1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (51 mg, 0,13 mmol) (sinte-
tizzata secondo una procedura simile all'Esempio 2)
in THF (4 ml) è stato aggiunto ossetan-3-one (14,31

mg, 11,63 μ l, 0,1986 mmol) e triacetossiboroidrurio (ione sodio (1)) (56,12 mg, 0,2648 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata suddivisa tra soluzione satura acquosa di NaHCO_3 ed etilacetato. L'estratto organico è stato lavato con salamoia, essiccato su MgSO_4 e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante fractionlynx a dare 2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 447,2.

I seguenti composti sono stati correttamente sintetizzati usando una procedura simile all'Esempio 7:

2-ammino-N-(5-cloro-4-(8-(ossetan-3-il)esaidro-1H-pirazino-[1,2-a]-pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-38);

(R)-2-ammino-N-(5-ciclopropil-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-119);

(S)-2-ammino-N-(5-ciclopropil-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-120);

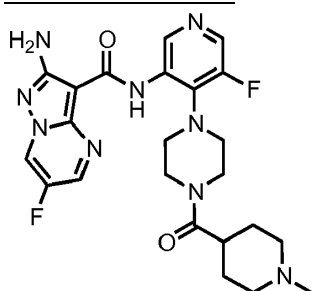
2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-121);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-122);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-metil-4-(4-(tetraidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-123); and

2-ammino-N-(5-cloro-4-(4-(tetraidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-124).

Esempio 8: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-128)



Una fialetta da microonde è stata caricata con 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-piperazin-1-il-3-piridil)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (79 mg, 0,2110 mmol) (sintetizzato secondo una procedura simile all'Esempio 2), acido 1-metilpiperidin-4-

carbossilico (acido cloridrico (1)) (37,90 mg, 0,2110 mmol), TBTU (74,52 mg, 0,2321 mmol), Et₃N (46,97 mg, 64,70 µl, 0,4642 mmol) in NMP (0,5 ml), la provetta sigillata e agitata a 100 °C per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata fino a temperatura ambiente ed è stata caricata su una colonna SCX prelavata con MeOH, sciacquata con MeOH e rilasciata con ammoniaca metanolica. Gli estratti di ammoniaca sono stati concentrati a pressione ridotta a dare 110 mg di un olio/una gomma marrone che è stata purificata mediante cromatografia su colonna a fase inversa con Fraction Lynx. Le frazioni pulite sono state combinate e crioessiccate dando 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 500,2.

I seguenti composti sono stati correttamente sintetizzati usando una procedura simile all'Esempio 8:

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(chinoclidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-134);

2-ammino-N-(4-(4-(2-(dimetilammino)acetil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-153);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-156);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-157);

2-ammino-N-(4-(4-(2-(azetidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-160);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-173);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilmorfolin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-174);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-181);

2-ammino-N-(4-(4-(1-etilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-185);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-187);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-198);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-199);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ottaidro indolizina-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-203);

2-ammino-N-(4-(4-(1-etilpiperidin-2-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-204);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-isopropil pirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-205);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-isopropil pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-206);

2-ammino-N-(4-(4-(1-etilpirrolidin-3-carbonil) piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-207);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-211);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-214);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilmorfolin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-227);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(ossetan-3-carbonil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-254);

N-(4-(2-acetil-2,7-diazaspiro-[3.5]-nonan-7-il) piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-251);

N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-254);

N-(4-(2-acetil-2,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il) piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-257);

metil-4-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-
il)piperazin-1-carbossilato (Composto I-N-261);

N-(4-(1-acetil-1,8-diazaspiro-[4.5]-decan-8-il) piri-
din-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-262);

N-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-2-ammino-
6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-C-69);

2-ammino-N-(4-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-
il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-
3-carbossammide (Composto I-C-70);

2-ammino-N-(4-(1-(1-cianociclopropancarbonil) piperi-
din-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-71);

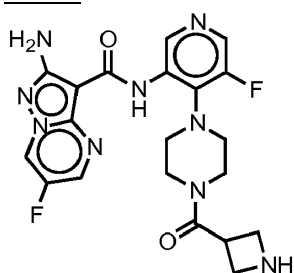
2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(tetraidrofuran-3-
carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-
a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-274);

N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-
2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-
carbossammide (Composto I-N-275);

2-ammino-N-(4-(4-(ciclopropancarbonil)piperazin-1-
il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-276); e

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-278).

Esempio 9: 2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-168)

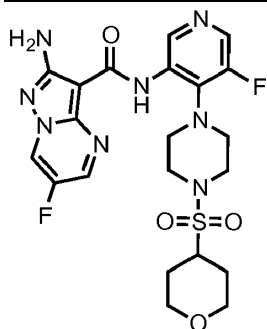


Terz-butil 3-(4-(3-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-carbonil)azetidin-1-carbossilato (73 mg, 0,1309 mmol) (preparato usando una procedura simile all'Esempio 8) è stato disciolto in DCM (219,0 µl). TFA (298.5 ml, 201,7 µl, 2,618 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato purificato mediante fractionlynx dando 2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoro piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido color crema. MS (ES+) 458,1.

I seguenti composti sono stati correttamente sintetizzati usando la procedura simile all'Esempio 9:

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-172).

Esempio 10: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetraidro-2H-piran-4-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-158)



Tetraidropiran-4-solfonil cloruro (16,28 mg, 0,08815 mmol) è stato aggiunto a una sospensione di 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-piperazin-1-il-3-piridil) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (30 mg, 0,08014 mmol) (sintetizzato secondo la procedura simile all'Esempio 2) e Et₃N (12,16 mg, 16,75 µl, 0,1202 mmol) in DMF (0,2 ml). La miscela grezza è stata purificata mediante Fractionlynx HPLC. Le frazioni acquose pulite sono state combinate e liofilizzate, dando 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetraidro-2H-piran-4-il)solfonil)piperazin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 523,1.

I seguenti composti sono stati sintetizzati usando metodi simili a quello illustrato nella procedura descritta nell'Esempio 10:

2-ammino-N-(4-(4-(ciclopropilsolfonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-159);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((1-metil piperidin-4-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-175);

2-ammino-N-(4-(4-(ciclopropilsolfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-176);

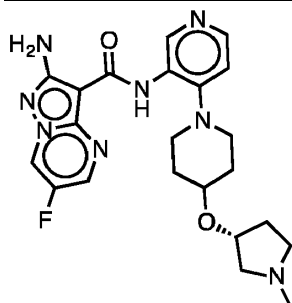
2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((tetraidro-2H-piran-4-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-177);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-178);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((tetraidrofuran-3-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-179);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((1-metilpiperidin-4-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-188);
 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(ossetan-3-ilsolfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-195); e
 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(ossetan-3-ilsolfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-202).

Esempio 11: 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetraidro-2H-piran-4-il)solfonol)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-131)



A una soluzione di (R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(pirrolidin-3-ilossi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (sintetizzata secondo una procedura simile all'Esempio 2) è stata disciolta in una miscela di DCE (5,0 ml) e AcOH (0,050 ml). Formaldeide (37 ml, 47,46 mg, 0,5848 mmol) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 ore. Triacetossiboranide

(ione sodio (1)) (186 mg, 0,8772 mmol) è stata aggiunta a porzioni. La miscela è stata agitata a RT per 1 ora ed è stata sottoposta a quenching mediante addizioni di acqua e metanolo. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante fractionlynx a dare 2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetraidro-2H-piran-4-il)solfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 455,2.

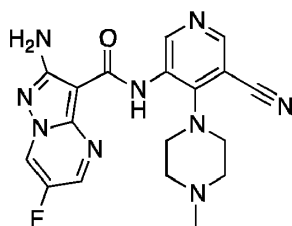
I seguenti composti sono stati correttamente sintetizzati usando una procedura simile all'Esempio 11:

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((1-metil piperolidin-3-il)ossi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-132);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-154); e

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-((1-metilazetidina-3-il)ossi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-164).

Esempio 12: 2-ammino-N-(5-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-113)



Una miscela di 2-ammino-N-[5-bromo-4-(4-metil piperazin-1-il)-3-piridil]-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (80,4 mg, 0,1790 mmol) sintetizzato secondo una procedura simile all'Esempio 1, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,557 mg, 0,007160 mmol), cianuro di zinco (18,92 mg, 10,23 μl , 0,1611 mmol) e xantphos (8,286 mg, 0,01432 mmol) è stata posta in una provetta da microonde sigillata ed evacuata e irrigata con azoto. Il solvente DMF (1,6 ml) è stato aggiunto e azoto è stato fatto gorgogliare durante la reazione (con un ago in uscita ed entrata) per 5 minuti. La reazione è stata riscaldata a 120 °C per 1 h. LCMS mostra la reazione quasi completata, poi raffreddata a temperatura ambiente e caricata su una cartuccia SCX-2, eluendo con MeOH e poi NH_3/MeOH . La frazione basica è stata fatta evaporare e purificata mediante Fractionlynx e liofilizzata a dare 2-ammino-N-(5-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido bianco. MS (ES+) 396,2.

Esempio 13: 2-ammino-N-(4-(4-(azetidina-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoro pira-

zolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (composto I-N-194)

Una soluzione di 2-ammino-N-[4-[4-(azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-fluoro-3-piridil]-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (acido trifluoroacetico (2)) (20 mg, 0,02918 mmol), (sintetizzata secondo l'Esempio 9), e formaldeide (3,552 µl di 37 %p/v, 0,04377 mmol) in DMF (1 ml) è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente. Triacetossiboramide (ione sodio (1)) (9,277 mg, 0,04377 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore prima di sottoporla a quenching mediante addizione di metanolo. La miscela grezza è stata purificata mediante Fractionlynx HPLC. Le frazioni acquose sono state combinate e liofilizzate, dando 2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (3 mg, 21%). MS (ES+) 472,1.

Esempio 14: 2-ammino-N-(4-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-ossietil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-N-228)

1-(azetidin-1-il)-2-cloro-etanone (12,03 mg, 0,09003 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di 2-ammino-6-

fluoro-N-(5-fluoro-4-piperazin-1-il-3-piridil) pira-
zolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (50 mg,
0,06002 mmol) (sintetizzato secondo la procedura si-
mile all'Esempio 2) e Et₃N (30,37 mg, 41,83 µl,
0,3001 mmol) in DMF (2 ml). La soluzione è stata agi-
tata a temperatura ambiente per 18 ore.

La miscela grezza è stata purificata mediante Frac-
tionlynx HPLC. Le frazioni acquose sono state combi-
nate e liofilizzate, dando 2-ammino-N-(4-(4-
2(azetidin-1-il)-2-ossoetil)piperazin-1-il)-5-fluoro
piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-
carbossammide (30 mg, 71%). MS (ES+) 472,1.

Dati analitici del composto

N. com- posto	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR
I-N-1	413,3	0,58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,46 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,50 (t, J = 3,5 Hz, 4H).

I-N-2	392,1	0,51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz), 6,77 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,14 (dt, J = 12,9, 3,5 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (td, J = 11,8, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H).
I-N-3	371,2	1,82*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 2,43 (3H, s), 2,75–2,75 (4H, m), 3,1–3,13 (4H, m), 7,22–7,23 (1H, d), 8,21–8,22 (1H, d), 8,72–8,73 (1H, d), 9,02–9,04 (1H, dd), 9,42 91H, s).
I-N-4	399,2	2,16*	-----
I-N-5	411,3	2,16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,80 (br, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (br, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).
I-N-6	460,2	0,67	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,64 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 3,82 (td, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 5H), 2,90 – 2,74 (m, 3H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,36 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H).
I-N-7	339,2	0,51	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,62 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,03 (dd, J = 4,4, 2,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,9, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,9, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H).

I-N-8	396,3	0,55	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 10,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 6,1, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 8,0, 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H).
I-N-9	410,3	0,67	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 10,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,93 – 8,87 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 6,2, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 2,99 (s, 6H).
I-N-10	427,3	0,59	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,42 (s, 1H), 9,06 – 8,98 (m, 1H), 8,77 – 8,70 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,00 (td, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 4H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H).
I-N-11			¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,39 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 9,05 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 1H), 8,74 – 8,68 (m, 1H), 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,5, 0,5 Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 4H), 2,93 – 2,83 (m, 4H), 2,60 (tt, J = 11,3, 3,8 Hz, 1H), 1,93 (dm, 2H), 1,60 (qd, J = 12,2, 4,5 Hz, 2H).

I-N-12	427,3	0,59	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,42 (s, 1H), 9,06 – 8,98 (m, 1H), 8,77 – 8,70 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,00 (td, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 4H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H).
I-N-13	431,0	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,49 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,50 (m, 4H).
I-N-14	405,1	0,7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,97 (3H, s), 3,21 (2H, m), 3,41 (4H, m), 3,60 (segnale mascherato), 6,86 (2H, br s), 8,32 (1H, d), 8,83 (1H, m), 9,47 (2H, m) e 10,00 (2H, m) ppm.
I-N-15	389,0	0,65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,10 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).

I-N-16	427,2	1,87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,1 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,80, (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,78 (br, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,12 (br, 4H) 2,52 (br, 4H), 2,40 (s, 3H).
I-N-17	385,2	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,26-1,28 (3H, m), 3,20-3,40 (4H, mascherato), 3,60-3,80 (6H, m), 6,80 (2H, s), 7,49-7,51 (1H, d), 8,44-8,45 (1H, d), 9,01-9,02 (1H, dd), 9,42 (1H, s), 9,54-9,55 (1H, dd), 9,65 (1H, s), 9,90-10,05 (1H, br s).
I-N-18	397,0	1,74*	-----
I-N-19			¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,14 (dd, J = 4,3, 2,5 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 11,0,3,4 Hz, 1H), 4,11 (td, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 10,8, 6,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,70 (m, 5H), 3,57 - 3,43 (m, 4H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,24 (ddd, J = 10,5, 6,2, 2,9 Hz, 1H).
I-N-20	439,2	2,52*	-----
I-N-21	397,2	2,04*	-----
I-N-22	415,4	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,61 (2H, t), 2,68 (4H, m), 2,95 (4H, m), 3,26 (3H, s), 3,48 (2H, t), 6,77 (2H, br s), 7,17 (1H, m), 8,22 (1H, d), 8,81 (1H, m), 9,42 (1H, s), 9,48 (1H, dd) e 9,79 (1H, s) ppm.

I-N-23	427,3	0,61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,61 (dt, J = 17,9, 6,5 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,61 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 2H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,2 Hz, 3H). 1H multipletto nascosto sotto al picco dell'acqua.
I-N-24	427,3	0,64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,61 (dt, J = 17,9, 6,5 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,61 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,06 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 6,1 Hz, 3H). 1H multipletto nascosto sotto al picco dell'acqua.
I-N-25	443,0	0,68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 1,54 (s, 3H).

I-N-26	339,1	0,61	¹ H NMR (500 MHz, Acetone-d ₆) δ 11,17 (s, 2H), 9,80 (t, J = 0,5 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H).
I-N-27	407,1	0,69	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,79 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 4,4, 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,2, 0,7 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H).
I-N-28	353,2	0,55	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,66 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 4,4, 2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).
I-N-29	355,1	0,56	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,63 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H).
I-N-30	421,2	0,72	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 10,01 – 9,94 (m, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,4, 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (ddd, J = 2,6, 1,2, 0,5 Hz, 1H), 7,89 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

I-N-31	425,3	0,54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,60 – 4,50 (m, 4H), 3,70 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H), 3,17 (ddd, J = 12,6, 10,4, 2,7 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 8,1, 6,6, 4,2 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 11,0, 4,1, 2,5 Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 0,61 (td, J = 5,6, 4,2 Hz, 1H), 0,37 (td, J = 6,8, 5,8 Hz, 1H).
I-N-32	453,3	0,66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 – 3,51 (m, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 4H), 2,51 (p, J = 1,9 Hz, 4H), 2,13 (tt, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 1,11 – 1,01 (m, 2H), 0,90 – 0,78 (m, 2H).
I-N-33	397,2	2,25*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,65 (s, 1H), 9,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,80 (br, 2H), 2,90 (br, 8H), 0,87 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).
I-N-34	429,3	0,8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,93 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,07 (s, 9H).

I-N-35	431,2	0,6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,81 – 1,57 (m, 2H).
I-N-36	445,2	0,7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,02 (td, J = 11,5, 10,3, 3,9 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,31 (s, 2H), 2,07 (td, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 12,8 Hz, 2H).
I-N-37	415,2	0,7	-----
I-N-38	502,2	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10,30 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 3,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,66 (dt, J = 19,3, 6,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,62 – 3,39 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,65 – 2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,67 (s, 2H).

I-N-39	415,2	0,75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,95 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
I-N-40	415,2	0,72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,34 – 3,19 (m, 1H), 3,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,69 – 2,47 (m, 3H), 2,09 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 1,99 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,28 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H).
I-N-41	421,1	0,75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32 (3H, s), 2,60 (4H, m), 3,25 (4H, m), 6,85 (2H, br s), 8,26 (1H, s), 8,59 (1H, m), 9,44 (1H, m), 9,53 (1H, s) e 10,28 (1H, br s) ppm.
I-N-42	414,1	0,65	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 2,10 – 2,03 (m, 2H), 1,89 – 1,82 (m, 2H).

I-N-43	401,1	0,63	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,93 – 1,85 (m, 2H).
I-N-44	410,1	0,6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 3,62 – 3,50 (m, 2H).
I-N-45	429,2	2,29*	-----
I-N-46	459,2	0,8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H).
I-N-47	431,2	0,66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,50 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,50 – 2,45 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

I-N-48	427,2	0,79	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,50 – 2,46 (m, 4H), 1,99 (ddtd, J = 11,2, 8,7, 4,5, 2,6 Hz, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,66 (tdd, J = 10,9, 6,0, 2,1 Hz, 2H).
I-N-49	444,2	0,66	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,46 – 9,36 (m, 2H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,94 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,69 – 2,62 (m, 4H), 2,53 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,38 (dd, J = 7,8, 5,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).
I-N-50	402,1	0,61	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 – 2,84 (m, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,24 (s, 3H).
I-N-51	401,1	0,71	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,64 (d, J = 9,5 Hz, 4H), 2,50 – 2,43 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

I-N-52	421,0	0,75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,65 – 3,48 (m, 4H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,97 (s, 3H).
I-N-53	415,2	0,71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,61 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).
I-N-54	401,2	0,39	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
I-N-55	387,1	1,92*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,46 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,38 – 3,22 (m, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 3H), 1,57 (dtd, J = 12,9, 10,5, 5,0 Hz, 2H).

I-N-56	413,1	0,65	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 5,8, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 14,3, 11,3, 6,4 Hz, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H).
I-N-57	401,2	0,68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,30 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,57 (4H, m), 3,09 (4H, m), 6,83 (2H, br s), 8,05 (1H, s), 8,60 (1H, m), 9,34 (1H, s), 9,43 (1H, s) e 10,12 (1H, br s) ppm
I-N-58	429,1	0,62	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,40 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,5, 0,5 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,65 (dd, J = 6,5, 5,9 Hz, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,15 (t, J = 4,9 Hz, 5H), 2,65 (t, J = 4,8 Hz, 5H).
I-N-59	387,0	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 2,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H).

I-N-60	431,2	0,68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,44 – 9,39 (m, 2H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,68 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H).
I-N-61	442,3	0,59	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,39 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,86 – 2,58 (m, 5H).
I-N-62	427,0	0,63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,54 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,68 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 1,54 (s, 3H).
I-N-63	417,1	0,47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,43 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J = 11,0, 5,6, 3,9 Hz, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,54 (ddd, J = 11,1, 3,6, 1,8 Hz, 2H), 2,37 (h, J = 1,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

I-N-64	413,2	0,77	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 2,90 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,77 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 1,80 (pd, J = 6,6, 4,2, 3,4 Hz, 1H), 0,45 (dq, J = 6,6, 4,3, 3,8 Hz, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H).
I-N-65	413,1	1,61*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,46 - 9,39 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 3,14 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,78 (td, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 2,63 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,20 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 3H), 1,35 (tt, J = 14,8, 7,2 Hz, 1H).
I-N-66	402,1	0,67	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,42 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 5,5, 0,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 2H), 1,94 (ddd, J = 13,6, 9,8, 4,0 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H).
I-N-67	455,1	0,84	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,89 (4H, m), 2,97 (4H, m), 3,37 segnale mascherato, 6,82 (2H, br s), 7,20 (1H, m), 8,22 (1H, m), 8,70 (1H, m), 9,43 (2H, m) e 9,75 (1H, s) ppm.

I-N-68	406,2	0,53	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 13,6, 11,1, 2,0 Hz, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 2H), 3,16 – 3,08 (m, 2H).
I-N-69	430,2	0,75	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 13,0, 2,8 Hz, 2H), 3,15 – 3,03 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,74 (qd, J = 12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).
I-N-70	441,1	0,71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,50 – 9,40 (m, 2H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,84 – 3,65 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,12 – 2,90 (m, 3H), 2,81 (dd, J = 10,9, 10,1 Hz, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 1H).
I-N-71	413,1	0,72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,44 – 9,38 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,78 (td, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,19 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 1,73 (tdd, J = 13,4, 7,9, 4,2 Hz, 3H), 1,35 (td, J = 10,5, 5,8 Hz, 1H).

I-N-72	401,2	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H). (Un protone nascosto sotto al picco di DMSO).
I-N-73	402,1	0,76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,50 – 9,35 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,44 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 – 3,03 (m, 2H), 2,79 (ddd, J = 11,8, 8,8, 3,1 Hz, 2H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,75 (dtd, J = 12,2, 8,5, 3,4 Hz, 2H).
I-N-74	430,2	0,8	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,84 – 3,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,23 – 3,14 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 4H).
I-N-75	410,1	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,11 (m, 4H), 3,59 – 3,44 (m, 2H).

I-N-76	420,2	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,85 (6H,s), 2,95 (3H,s), 3,2-3,4 (4H,m), 3,6-3,8 (4H,m), 6,8 (1H,brs), 7,47 (1H,d), 8,47 (1H,d), 9,05 (1H,s), 9,15 (1H,s), 9,45 (1H,s), 9,75 (1H,s), 10,0 (1H,brs).
I-N-77	363,1	1,89*	-----
I-N-78	406,2	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,7 (3H,d), 2,95 (3H,s), 3,2-3,4 (4H,m), 3,6-3,8 (4H,m), 4,5 (1H,q), 6,8 (1H,brs), 7,49 (1H,d), 8,47 (1H,d), 8,95 (1H,s), 9,18 (1H,s), 9,40 (1H,s), 9,75 (1H,s), 10,1 (1H,brs).
I-N-79	391,2	2,32*	-----
I-N-80	410,1	0,65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (3H, br s), 3,18 (2H, m), 3,37-3,44 (4H, m), 3,67 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,80 (2H, br s), 8,32 (1H, d), 8,76 (1H, d), 9,12 (1H, d), 9,51 (1H, s), 9,86 (1H, br s) e 10,19 (1H, s) ppm.
I-N-81	379,2	1,79*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 4H).
I-N-82	92,2	1,74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,90 - 3,68 (m, 4H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 2,96 (s, 3H).

I-N-83	393,2	0,53	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,06 (dt, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,12 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,73 (t, J = 9,2 Hz, 2H).
I-N-84	377,2	2,38*	-----
I-N-85	405,2	0,69	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,56 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 4,3, 2,6 Hz, 1H), 8,82 – 8,77 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 4H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 2,50 (s, 3H).
I-N-86	387,1	0,56	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,81 (td, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,71 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,66 (qd, J = 12,1, 3,8 Hz, 2H), 3,26 – 3,23 (m, 2H).
I-N-87	401,1	1,85*	-----
I-N-88	373,0	1,16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 2,93 (dd, J = 6,2, 3,3 Hz, 4H), 2,85 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 4H).

I-N-89	378,1	0,97	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,95 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,88 – 2,85 (m, 4H).
I-N-90	408,2	0,51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 9,51 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 22,0, 2,2 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 24,9, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 13,7, 5,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 – 3,79 (m, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,20 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,90 – 2,73 (m, 1H), 2,71 – 2,53 (m, 3H).
I-N-91	401,1	0,6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,47 (2H, m), 1,82 (3H, m), 2,85 (2H, m), 2,96 (2H, m), 3,66 (2H, m), 6,83 (2H, br s), 7,46 (1H, d), 7,90 (3H, br s), 8,40 (1H, m), 8,76 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,47 (1H, m) e 9,57 (1H, s) ppm.
I-N-92			¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,39 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,04 – 2,86 (m, 2H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 4H).
I-N-93	427,2	2,2*	-----
I-N-94	470,2	2,15*	-----
I-N-95	471,2	2,27*	-----

I-N-96	469,3	0,66	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,52 - 9,31 (m, 2H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,27 (s, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,14 (dq, J = 8,3, 4,4, 3,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H).
I-N-97	470,3	0,64	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,77 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,59 (m, 2H).
I-N-98	459,2	2,43*	-----
I-N-99	483,3	0,69	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,53 - 9,46 (m, 2H), 9,34 - 9,23 (m, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,70 - 4,42 (m, 3H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 3,10 - 2,90 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 3H), 2,00 - 1,73 (m, 2H). 2 segnali protonici nascosti dall'acqua.

I-N-100	489,2	0,61	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,35 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 4H), 1,36 (d, J = 19,8 Hz, 4H).
I-N-101	493,2	1,4*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 4H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 1H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H).
I-N-102	493,2	1,4*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (q, J = 2,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,06 (dm, J = 13,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,19 (m, 4H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,14 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).
I-N-103	459,2	2,42*	-----

I-N-104	457,3	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,20 - 3,93 (m, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,30 - 3,09 (m, 1H), 3,03 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 1,86 (qd, J = 12,5, 3,7 Hz, 2H). Segnali restanti per 6 protoni sotto il picco dell'acqua.
I-N-105	441,0	2,26*	-----
I-N-106	484,3	2,29*	-----
I-N-107	457,2	2,24*	-----
I-N-108	463,2	2,55*	-----
I-N-109	469,3	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 - 9,45 (m, 2H), 9,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 2H), 5,51 - 4,98 (m, 1H), 4,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,83 - 4,51 (m, 1H), 3,93 - 3,66 (m, 6H), 3,09 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,76 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 1,57 (m, 4H). (Segnali alifatici ampi e indefiniti).
I-N-110	447,2	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 1H), 3,44 - 3,20 (m, 4H), 2,60 - 2,45 (m, 4H).

I-N-111	421,2	2,1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (1H, br), 9,68 (1H, s), 9,54 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,95 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 8,55 (1 H, s), 7,37 (1H, t, J = 55 Hz), 6,79 (2H, br), 2,88 (3H, s) 3,47–3,22 (8 H, br).
I-N-112	425,3	1,67*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,60 – 4,50 (m, 4H), 3,70 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H), 3,17 (ddd, J = 12,6, 10,4, 2,7 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 8,1, 6,6, 4,2 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 11,0, 4,1, 2,5 Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 0,61 (td, J = 5,6, 4,2 Hz, 1H), 0,37 (td, J = 6,8, 5,8 Hz, 1H).
I-N-113	396,2	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (1H, br), 9,71 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 9,54 (1H, dd, J = 5,0, 2,2 Hz), 9,46 (1 H, s), 8,98 (1H, s), 8,66 (1 H, s), 6,77 (2 H, br), 3,63–3,41 (6 H, br), 3,17 (2 H, br), 2,92 (3 H, s).
I-N-114	444,3	1,96*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 10,41 (s, 1H), 9,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 3H), 3,02 (dt, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (d, J = 17,2 Hz, 1H).

I-N-115	413,2	1,82*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,49 (s, 1H), 9,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 2H), 3,46 – 3,25 (m, 2H), 3,24 – 3,00 (m, 2H), 2,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,65 – 2,48 (m, 2H).
I-N-116	413,2	1,82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,83 – 8,78 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,79 (dm, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 3,53 (td, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,97 (dm, 1H), 2,86 (td, 1H), 2,78 (dm, J = 11,1 Hz, 1H), 2,68 (dm, J = 11,5 Hz, 1H), 2,63 (p, J = 1,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 2,36 (p, J = 1,9 Hz, 1H).
I-N-117	447,1	2,10*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 2H), 9,47 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 4H).
I-N-118	375,1	1,84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,34 (m, 8H), 6,83 (2H, br s), 8,32 (1H, m), 8,74 (2H, br s), 8,94 (1H, m), 9,55 (1H, m), 9,61 (1H, s) e 10,32 (1H, s) ppm.

I-N-119	467,3	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,32 – 3,12 (m, 4H), 3,09 – 2,92 (m, 1H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,19 – 1,97 (m, 2H), 1,84 – 1,63 (m, 1H), 1,09 – 0,97 (m, 2H), 0,90 – 0,77 (m, 2H).
I-N-120	467,3	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 4H), 2,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 2H), 0,89 – 0,78 (m, 2H).
I-N-121	459,2	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,65–1,73 (2H, m), 2,09 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,38 (5H, m), 3,49 (3H, m), 3,72 (1H, m), 4,02 (2H, m), 6,80 (2H, br s), 8,33 (1H, d), 8,96 (1H, d), 9,46 (1H, s), 9,54 (1H, m), 9,78 (1H, br s) e 10,09 (1H, s) ppm.
I-N-122	445,2	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,12–2,17 (1H, m), 2,35–2,42 (1H, m), 3,22–3,47 (6H, m), 3,73 segnale mascherato, 3,95–4,09 (5H, m), 6,81 (2H, br s), 8,33 (1H, d), 8,97 (1H, m), 9,50 (1H, s), 9,54 (1H, d) e 10,09 (2H, m) ppm.

I-N-123	455,3	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (1 H, br), 9,48 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 9,24 (1 H, m), 8,79 (1 H, br), 8,06 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 6,77 (2 H, br), 3,92 (2 H, br), 3,35-3,32 (7 H, br), 2,70 (4 H, br), 2,39 (3 H, s), 1,78 (2 H, br), 1,55 (2 H, br).
I-N-124	461,2	2,11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,1-2,12 (1H,m), 2,4-2,5 (1H,m), 3,2-3,4 (4H,m), 3,6-3,85 (5H,m), 3,9-4,1 (4H,m), 6,78 (2H,brs), 8,35 (1H,s), 8,92 (1H,s), 9,5-9,6 (2H,m), 10,0-10,15 (2H,m).
I-N-125	445,2	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,12-2,17 (1H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 3,22-3,47 (6H, m), 3,73 segnale mascherato, 3,95-4,09 (5H, m), 6,81 (2H, br s), 8,32 (1H, d), 8,98 (1H, m), 9,50 (1H, s), 9,54 (1H, d) e 10,09 (2H, m) ppm.
I-N-126	391,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 4H), 2,58 - 2,45 (m, 4H).
I-N-127	433,2	2,11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,64 (2H, t), 2,70 (4H, m), 3,09 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,51 (2H, t, J = 5 Hz), 6,80 (2H, br s), 8,25 (1H, d), 8,77 (1H, m), 9,50 (2H, m) e 10,30 (1H, s) ppm.

I-N-128	500,1	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 9,54 (bs, 1H), 9,07 (dd, J = 4,3, 2,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (bs, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 4H), 3,62 (dm, J = 12,6 Hz, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,05 (2m, 4H).
I-N-129	400,2	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,86 - 3,03 (m, 8H, picco sotto acqua), 2,95 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).
I-N-130	512,2	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 10,26 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,3, 2,5 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 5H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 5H), 3,30 - 3,27 (m, 3H), 2,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H).

I-N-131	455,2	2,23*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,18 (ddt, J = 7,6, 6,3, 3,7 Hz, 1H), 3,56 (tt, J = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,79 (ddt, J = 12,2, 8,4, 3,1 Hz, 2H), 2,67 (dd, J = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13 – 1,94 (m, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 1H).
I-N-132	473,2	2,52*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,54 – 9,46 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,23 (ddt, J = 7,4, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 – 1,98 (m, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H).
I-N-133	441,2	1,78*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 2H), 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 4H), 3,54 (d, J = 28,4 Hz, 4H), 3,29 (d, J = 65,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,15 (dd, J = 58,8, 17,3 Hz, 4H).

I-N-134	512,2	1,84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,98 – 3,81 (m, 4H), 3,38 – 3,25 (m, 6H), 3,09 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,22 – 2,11 (m, 6H).
I-N-135	431,2	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,54 – 9,48 (m, 2H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,07 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,99 (dm, J = 11,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (dm, J = 11,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,41 (td, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H).
I-N-136	427,2	1,12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,99 – 8,94 (m, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 11,8, 4,7 Hz, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 11,8, 7,0 Hz, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 3,04 (td, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H).

I-N-137	431,2	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,54 – 9,48 (m, 2H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,07 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,99 (dm, J = 11,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (dm, J = 11,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,41 (td, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H).
I-N-138	438,2	2,21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,84 (6H, s), 2,33 (3H, s), 2,64 (4H, br d), 3,11 (4H, br s), 6,81 (2H, s), 8,26 (1H, d), 8,815 (1H, d), 9,16 (1H, d), 9,52 (1H, d), 10,46 (1H, s).
I-N-139	447,1	2,35*	-----
I-N-140	501,1	2,04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,10–2,15 (3H, s), 2,35–2,40 (2H, m), 2,50–2,60 (2H, mascherato), 2,66 (2H, br s), 2,81 (4H, br s), 3,15 (2H, br s), 7,51–7,52 (1H, d), 7,88–7,89 (1H, s), 8,21–8,23 (1H, d), 8,77 (1H, s).
I-N-141	357,0	1,89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,86 – 3,81 (m, 4H), 3,39 – 3,33 (m, 4H).

I-N-142	463,1	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 – 8,43 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,79 – 4,59 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,57 (d, J = 6,0 Hz, 5H), 3,08 (s, 4H), 1,85 (s, 6H).
I-N-143	448,2	1,81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,16 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 4,65 – 4,69 (m, 5H), 4,51 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 4H), 2,96 (br s, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
I-N-144	480,2	2,12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,87 – 4,67 (m, 4H), 4,42 – 4,27 (br m, 9H), 1,87 (s, 6H).
I-N-145	466,1	2,00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,19 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,86 – 4,70 (m, 4H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,71 (5H), 3,41 (s, 4H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 3H).
I-N-146	481,1	2,44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,05–2,12 (4H,m), 2,9 (6H,s), 3,15–3,22 (4H,m), 3,55–3,62 (1H,m), 8,29 (1H,d), 8,96 (1H,d), 9,50–9,53 (1H,m), 9,65 (1H,s), 10,42 (1H,s).
I-N-147	457,1	2,1*	-----

I-N-148	564,2	2,42*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,88–1,92 (2H,m), 1,96–2,05 (2H,m), 2,06–2,15 (4H,m), 2,77–2,83 (6H,m), 3,1–3,22 (6H,m), 3,47–3,60 (3H,m), 3,85–3,95 (1H,m), 8,29 (1H,d), 8,96 (1H,d), 9,40 (1H,s), 9,50–9,53 (1H,m), 9,65 (1H,s), 10,42 (1H,s).
I-N-149	473,2	2,60*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,9, 2,5 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,01 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 7,7 Hz, 5H), 2,08 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,56 (q, J = 18,7, 14,9 Hz, 2H).
I-N-150	486,2	2,41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,47 (br s, 6H), 3,19 – 2,94 (m, 5H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 1,52 (dd, J = 16,7, 8,1 Hz, 2H).
I-N-151	486,2	1,96*	-----
I-N-152	354,0	2,59*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,32 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 1,77 – 1,69 (m, 4H), 1,65 (td, J = 6,3, 3,5 Hz, 2H).
I-N-153	460,2	2,01*	-----

I-N-154	469,2	2,16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,42-1,50 (2H, m), 1,72-1,81 (4H, m), 1,96-2,04 (5H, m), 2,14 (3H, s), 2,61 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 6,77 (2H, br s), 7,17 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,73 (1H, d), 9,44 (1H, s), 9,49 (1H, m) e 9,91 (1H, br s) ppm.
I-N-155	523,2	2,37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02-2,18 (4H, m), 3,12-3,22 (4H, m), 3,26-3,40 (8H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,62-3,68 (4H, m), 8,27 (1H, d), 8,95 (1H, d), 9,48-9,52 (1H, m), 9,64 (1H, s), 10,42 (1H, s).
I-N-156	486,2	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 2,09-2,20 (2H, m), 2,41 (2H, s), 2,52-2,57 (1H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 2,93-2,97 (1H, m), 3,17-3,22 (3H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 8,18 (1H, d), 8,71 (1H, dd), 9,58 (1H, s),
I-N-157	486,2	2,03*	-----
I-N-158	523,1	2,25*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,92-2,05 (3H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 3,26-3,28 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,61-3,63 (4H, m), 5,89 (2H, s), 8,25 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 9,70 (1H, s), 10,25 (1H, s).
I-N-159	479,1	2,34*	-----
I-N-160	472,1	1,96*	-----
I-N-161	354,0	1,70*	-----
I-N-162	354,0	1,63*	-----

I-N-163	429,1	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,52-1,62 (2H, m), 1,12-1,18 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,95 (1H, mascherato), 6,85 (2H, br s), 8,29 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,48 (1H, dd), 9,55 (1H, s), 10,42 (1H, s).
I-N-164	441,2	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,70-1,76 (2H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,75-2,81 (4H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 3,53-3,57 (3H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 6,77 (2H, br s), 7,18 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,75 (1H, d), 9,42 (1H, s), 9,49 (1H, m) e 9,86 (1H, br s) ppm.
I-N-165	452,0	1,48*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,45 (ddt, J = 12,2, 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H).
I-N-166	536,1	2,33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02-2,18 (5H, m), 2,47 (3H, s), 3,12-3,32 (7H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 3,65-3,71 (1H, m), 3,85-3,92 (4H, m), 8,27 (1H, d), 8,91 (1H, d), 9,51-9,53 (1H, m), 9,65 (1H, s), 9,72 (1H, brs), 10,43 (1H, s).

I-N-167	487,2	2,38*	¹ H NMR (500 MHz, metanol-d ₄) δ 9,60 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,4, 2,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (dt, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 11,4, 2,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,19 (dt, J = 13,0, 4,0 Hz, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,90 – 1,84 (m, 4H).
I-N-168	458,2	1,70*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,30 – 4,08 (m, 4H), 4,07 – 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,08 (dt, J = 10,8, 4,7 Hz, 4H).
I-N-169	493,1	2,51*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,01–2,12 (2H,m), 2,12–2,18 (2H,m), 2,22–2,28 (2H,m), 3,16–3,21 (4H,m), 3,38–3,46 (1H,m), 3,92–3,97 (4H,m), 5,8 (2H,brs), 8,29 (1H,d), 8,93 (1H,d), 9,50–9,53 (1H,m), 9,63 (1H,s), 10,41 (1H,s).
I-N-170	505,1	2,12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02–2,18 (3H,m), 2,98–3,08 (2H,m), 3,25–3,31 (4H,m), 3,57–3,71 (8H,m), 6,82 (2H,brs), 7,5 (1H,d), 8,42 (1H,d), 8,81 (1H,d), 9,44 (1H,s), 9,54–9,57 (1H,m), 9,80 (1H,s).

I-N-171	500,1	2,31*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,57 – 9,47 (m, 2H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,63 – 1,45 (m, 2H).
I-N-172	488,1	1,8*	-----
I-N-173	501,0	2,26*	-----
I-N-174	502,2	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15–2,30 (4H, m), 2,65–2,75 (1H, br s), 2,78–2,88 (1H, br s), 3,02–3,14 (5H, m), 3,55–3,65 (2H, br s), 3,70–3,75 (1H, br s), 3,82–3,90 (3H, br s), 4,30–4,38 (1H, br s), 6,80 (2H, s), 8,27 (1H, d), 8,82 (1H, d), 9,49 (1H, dd), 9,55 (1H, d), 10,40 (1H, s).
I-N-175	536,0	2,26*	-----
I-N-176	461,0	2,14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,94–1,03 (4H, m), 2,80–2,83 (1H, m), 3,37 (4H, m), 3,42 (4H, m), 6,79 (2H, s), 7,51–7,52 (1H, d), 8,44–8,45 (1H, d), 8,88 (1H, d), 9,32 (1H, s), 9,55 (1H, dd), 9,77 (1H, s).
I-N-177	505,0	2,08*	-----
I-N-178	435,0	1,9*	-----
I-N-179	491,0	2,03*	-----

I-N-180	478,0	1,87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,66 – 1,70 (2H, m), 1,80 – 1,85 (2H, m), 2,59 (4H, brs), 3,12 (4H, brs), 3,58 – 3,64 (1H, m), 4,48 – 4,52 (2H, m), 3,58 – 3,62 (2H, m), 6,78 (2H, s), 8,24 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,08 (1H, s), 9,49 (1H, s), 10,36 (1H, s).
I-N-181	486,0	2,07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,85–2,03 (2H, m), 2,06–2,13 (1H, m), 2,86 (3H, d), 3,11–3,13 (4H, m), 3,19–3,24 (1H, m), 3,63–3,68 (3H, m), 3,75–3,80 (1H, m), 3,82–3,85 (1H, m), 4,63–4,65 (2H, m), 6,80 (2H, br s), 8,30 (1H, d), 8,90 (1H, d), 9,51–9,53 (1H, dd), 9,56 (2H, m), 10,37 (1H, s).
I-N-182	429,0	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,52–1,62 (2H, m), 1,12–1,18 (1H, m), 2,22–2,25 (1H, m), 2,32–2,37 (1H, m), 2,85–2,92 (1H, m), 2,94–2,98 (1H, m), 3,03–3,18 (2H, m), 3,22–3,27 (1H, m), 3,95 (1H, mascherato), 6,85 (2H, br s), 8,29 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,48 (1H, dd), 9,55 (1H, s), 10,42 (1H, s).
I-N-183	441,4	2,12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,77–1,82 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,23 (3H, m), 2,37 (3H, m), 2,93 (4H, m), 3,68 (2H, m), 6,77 (2H, br s), 7,19 (1H, d, J = 5Hz), 8,20 (1H, d), 8,80 (1H, m), 9,41 (1H, s), 9,41 (1H, m) e 9,79 (1H, br s) ppm.

I-N-184	457,1	2,74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 3,16 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,12 (d, J = 12,5 Hz, 2H).
I-N-185	500,0	2,16*	-----
I-N-186	429,0	1,97*	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 1,52–1,62 (1H, m), 2,11–2,17 (1H, m), 2,22–2,25 (1H, m), 2,32–2,37 (1H, m), 2,85–2,88 (1H, m), 2,90–2,92 (1H, m), 3,02–3,05 (1H, m), 3,10–3,13 (1H, m), 3,22–3,27 (1H, m), 3,93–3,95 (2H, m), 6,79 (2H, br s), 8,29 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,48 (1H, dd), 9,55 (1H, s), 10,42 (1H, s).
I-N-187	486,0	2,19*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10,34 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,54–8,55 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,71 (s, 4H), 1,86 (s, 4H).
I-N-188	518,0	2,05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,80–1,87 (2H, m), 2,20–2,25 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,92–2,97 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,48–3,56 (8H, m), 6,80 (2H, s), 7,45 (1H, m), 8,41 (1H, d), 8,90 (1H, d), 9,31 (1H, s), 9,53–9,55 (1H, d), 9,73 (1H, s).

I-N-189	459,0	2,36*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,85-1,88 (2H, m), 2,17-2,19 (2H, m), 3,14-3,21 (3H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 3,53-3,55 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,04-4,07 (2H, m), 6,75-6,6,85 (2H, s), 7,41-7,44 (1H, m), 7,54-7,56 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, d), 7,99-8,00 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,94 (1H, d), 9,41 (1H, s), 9,52-9,54 (1H, m), 9,60-9,80 (1H, m), 10,05 (1H, s).
I-N-190	434,0	0,6	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,90 (s, 0,5H), 9,62 (d, 1H), 9,1-9,07 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 4H)
I-N-191	486,2	1,89*	-----
I-N-192	533,0	2,44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,08 (1H, d), 8,68 (1H, d), 8,28 (1H, d), 6,77 (2H, brs), 3,08 - 3,19 (6H, m), 2,80 (3H, s), 1,8s - 1,88 (2H, m), 1,76 - 1,81 (2H, m), 1,70 -1,73 (2H, m), 1,52 - 1,55 (2H, m) (n.b alcuni segnali mascherati da un ampio picco dell'acqua).

I-N-193	500,1	2,24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,59 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,17 – 3,00 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,93 (dtd, J = 15,7, 8,3, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,55 (qd, J = 12,1, 4,4 Hz, 2H).
I-N-194	472,1	1,85*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,04–9,05 (dd, 1H), 9,70 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,68–3,71 (m, 5H), 3,49 (m, 2H), 3,18–3,20 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).
I-N-195	477,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,50–9,51 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,23–7,24 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,93–4,97 (m, 1H), 4,84–4,88 (m, 2H), 4,73–4,76 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,03 (s, 4H).
I-N-196	544,1	2,04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,97–2,18 (9H,m), 2,92–3,00 (2H,m), 3,30–3,50 (5H,m), 3,55–3,65 (3H,m), 3,67–3,72 (2H,m), 4,22–4,26 (1H,m), 6,70–6,88 (2H,m), 7,45 (1H,d), 8,40 (1H,d), 8,78 (1H,s), 9,45 (1H,s), 9,52–9,54 (1H,m), 9,8 (1H,brs), 10,35 (1H,s).

I-N-197	475,1	2,83*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,69 (s, 1H), 9,20 (dd, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,36 – 8,22 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,71 (br t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,19 – 3,16 (m, 2H), 3,13 (dd, 2H), 2,59 (tt, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,62 (qd, 2H).
I-N-198	468,1	1,83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,46–9,49 (m, 2H), 8,94 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,90–3,95 (m, 1H), 3,80–3,87 (m, 2H), 3,60–3,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,15–3,25 (m, 1H), 2,85–3,00 (m, 4H), 2,20–2,30 (m, 2H), 2,10–2,15 (m, 1H), 1,80–1,90 (m, 2H).
I-N-199	468,2	1,83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,46–9,49 (m, 2H), 8,94 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,90–3,95 (m, 1H), 3,80–3,87 (m, 2H), 3,60–3,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,15–3,25 (m, 1H), 2,85–3,00 (m, 4H), 2,20–2,30 (m, 2H), 2,10–2,15 (m, 1H), 1,80–1,90 (m, 2H).
I-N-200	476,1	1,9*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,97–2,12 (4H,m), 2,92–3,00 (2H,m), 3,44–3,56 (1H,m), 3,60–3,67 (2H,m), 4,75–4,79 (2H,m), 4,83–4,86 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,50 (1H,d), 8,42 (1H,d), 8,81–8,83 (1H,m), 9,47 (1H,s), 9,54–9,58 (1H,m), 9,8 (1H,brs).

I-N-201	495,0	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,84 – 8,80 (m, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 7,1, 6,1 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 6,1, 3,4 Hz, 4H), 3,18 – 3,12 (m, 4H).
I-N-202	379,1	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 18,1, 2,1 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 1,87 (ddd, J = 10,6, 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,11 – 0,93 (m, 4H).
I-N-203	526,1	2,26*	-----
I-N-204	514,0	2,41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,51-9,52 (dd, 1H), 9,38-9,46 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,56-4,61 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 5H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), .25-1,28 (t, 3H).
I-N-205	514,0	2,23*	-----
I-N-206	514,1	2,18*	-----
I-N-207	500,1	2,09*	-----

I-N-208	478,2	2,04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,99-2,10 (2H,m), 2,18-2,25 (2H,m), 2,95-3,05 (2H,m), 3,32 (3H,s), 3,40-3,50 (4H,m), 3,62-3,68 (2H,m), 3,75-3,78 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,55 (1H,d), 8,43 (1H,d), 8,81-8,82 (1H,m), 9,48 (1H,s), 9,54-9,57 (1H,m), 9,8 (1H,brs).
I-N-209	385,1	1,61*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,53 (dd, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (br t, 2H), 3,48 (br t, 1H), 2,94 (s, 3H).
I-N-210	406,0	1,65*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,86 - 8,81 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 6,2, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 8H).
I-N-211	542,1	2,02*	-----
I-N-212	403,1	1,8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,50 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 6,76 (br s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,46 - 3,44 (m, 2H), 3,01 (s, 3H).
I-N-213	471,1	2,44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,50 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,79 (br s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,68 (dd, 2H), 1,52 (qd, 2H).

I-N-214	500,1	2,49*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,49-9,56 (m, 2H), 8,77 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,02-4,25 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 4H), 2,88-2,90 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,50-1,55 (s, 1H), 1,30-1,40 (m, 1H).
I-N-215	448,1	1,91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,62-1,70 (2H,m), 1,96-2,03 (2H,m), 2,20-2,28 (1H,m), 3,00-3,08 (5H,m), 3,28 (2H,d), 3,62-3,68 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,48 (1H,d), 8,42 (1H,d), 8,97 (1H,d), 9,32 (1H,s), 9,53-9,56 (1H,m), 9,63 (1H,brs).
I-N-216	441,0	1,95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,53 (dd, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,43-8,45 (dd, 1H), 7,57-7,58 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,97-2,08 (m, 4H).
I-N-217	411,1	1,74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,40 - 9,34 (m, 1H), 8,99 - 8,92 (m, 1H), 8,43 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,62 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,87 (td, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 12,1, 10,9 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,09 (dddd, J = 12,8, 9,8, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H).

I-N-218	368,1	1,66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
I-N-219	407,0	2,1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H).
I-N-220	370,1	2,63*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 4H), 1,54 (s, 6H).
I-N-221	434,0	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (1H, s), 9,53 (1H, dd), 9,35 (1H, s), 9,00 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 6,79 (2H, brs), 3,92 (1H, d), 3,52 – 3,58 (2H, m), 3,16 – 3,21 (1H, t), 2,99 (3H, s), 2,88 – 2,93 (1H, m), 2,30 – 2,33 (1H, m), 1,83 – 1,93 (2H, m), 1,67 – 1,71 (1H, m).

I-N-222	411,1	1,8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,52 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 1,95 – 1,90 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).
I-N-223	353,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (3H, s), 6,47 (1H, m), 6,70 (2H, br s), 7,59 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,60 (1H, m), 9,41 (1H, m), 9,79 (1H, s) e 10,14 (1H, s) ppm.
I-N-224	425,1	1,81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,50 (ddd, J = 13,8, 11,4, 5,6 Hz, 2H), 3,10 (ddd, J = 13,4, 10,7, 2,7 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,71 (dt, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,59 (dtd, J = 13,7, 10,1, 3,6 Hz, 1H).
I-N-225	352,9	2,07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32 (3H, s), 6,46 (1H, m), 6,73 (2H, br s), 7,64 (1H, m), 8,37–8,40 (2H, m), 8,76 (1H, m), 9,40–9,42 (2H, m) e 11,10 (1H, s) ppm.

I-N-226	398,1	2,0*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,39 (s, 4H), 2,86 – 2,80 (m, 4H), 2,02 (t, J = 5,5 Hz, 4H).
I-N-227	502,0	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 6,80 (br s, 2H), 4,80–4,85 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,01–4,09 (m, 2H), 3,88–3,91 (m, 1H), 3,70–3,76 (m, 2H), 3,57–3,62 (m, 1H), 3,49–3,53 (t, 1H), 3,42–3,45 (d, 1H), 3,20 (m, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).
I-N-228	472,0	2,06*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,52–9,54 (m, 2H), 9,07 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 6,80 (br s, 2H), 4,22–4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,99–4,00 (t, 2H), 3,25–3,70 (m, 8H), 2,29–2,37 (s, 2H).
I-N-229	459,0	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,51–9,52 (dd, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 6,80 (br s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,22–3,28 (m, 2H), 3,02–3,08 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,02–2,07 (m, 4H).

I-N-230	439,0	1,92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,93 – 8,88 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,84 (tt, J = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 2,80 (td, J = 12,2, 2,2 Hz, 2H), 2,25 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 4H), 1,69 – 1,62 (m, 2H).
I-N-231	453,1	2,01*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52–9,55 (m, 2H), 9,15 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,41–8,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,20–2,25 (m, 2H), 1,74–1,77 (m, 2H), 1,63–1,71 (m, 4H).
I-N-232	429,1	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,50 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,78 – 3,56 (m, 5H), 3,50 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H).
I-N-233	440,1	1,7*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,52–9,53 (dd, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,47–8,48 (dd, 1H), 7,57–7,58 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,03–4,06 (dd, 1H), 3,66–3,69 (m, 1H), 3,45–3,50 (m, 1H), 3,23–3,26 (m, 1H), 3,06–3,15 (m, 4H), 2,97–3,03 (m, 1H), 2,95–2,97 (m, 4H), 2,62–2,65 (m, 1H).

I-N-234	429,1	1,75*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,52-9,53 (dd, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,96-8,97 (dd, 1H), 8,40-8,42 (dd, 1H), 7,51-7,52 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,51-4,54 (dd, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).
I-N-235	439,1	1,83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 13,1, 11,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 0,7 Hz, 3H), 2,26 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 12,7, 4,2 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 12,4 Hz, 2H).
I-N-236	439,1	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 1,77 (dtdd, J = 17,2, 10,7, 7,1, 3,8 Hz, 4H).
I-N-237	367,1	2,11*	-----

I-N-238	413,1	1,72*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,47 – 9,40 (m, 1H), 9,00 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 6,2, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,18 (dddd, J = 10,9, 8,6, 5,0, 3,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,94 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,52 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,35 (ddd, J = 13,3, 12,0, 3,5 Hz, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 2H).
I-N-239	416,1	2,27*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,49 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,44 (s, 4H), 3,00 (dd, J = 6,8, 4,1 Hz, 4H), 2,04 (t, J = 5,4 Hz, 4H).
I-N-240	458,1	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,48 (s, 1H), 9,07–9,09 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,43–8,44 (d, 1H), 3,91–3,96 (m, 1H), 3,62–3,68 (m, 1H), 3,53–3,56 (m, 1H), 3,30–3,45 (m, 4H), 3,25–3,28 (m, 1H), 2,88–3,04 (m, 5H).
I-N-241	424,1	2,24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,05–2,15 (4H,m), 3,15–3,20 (2H,m), 3,23–3,32 (1H,m), 3,62–3,68 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,52 (1H,d), 8,42 (1H,d), 8,87 (1H,d), 9,38 (1H,s), 9,53–9,56 (1H,m), 9,63 (1H,brs), 9,79 (1H,s).
I-N-242	372,0	1,85*	-----

I-N-243	448,0	1,96*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (1H, s), 9,54 (1H, dd), 9,44 (1H, s), 8,88 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 6,81 (2H, brs), 3,59 – 3,63 (2H, m), 3,17 – 3,22 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,37 – 2,42 (2H, m), 1,78 – 1,81 (2H, m), 1,53 (3H, s).
I-N-244	425,0	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,52–9,53 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,43–8,44 (d, 1H), 7,50–7,52 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,47–4,50 (m, 1H), 3,62–3,78 (m, 2H), 2,94–2,97 (m, 2H), 2,86 (t, 1H), 2,18–2,22 (m, 2H), 2,81–2,83 (m, 1H), 2,64–2,78 (m, 2H), 1,35–1,47 (m, 1H).
I-N-245	468,1	2,05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,51–9,53 (dd, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,44–8,45 (dd, 1H), 7,54–7,55 (d, 1H), 4,50–4,55 (m, 1H), 3,91–3,96 (m, 1H), 3,62–3,68 (m, 1H), 3,25–3,30 (m, 1H), 2,90–3,15 (m, 4H), 2,50–2,80 (m, 4H). 1,03–1,06 (t, 6H).
I-N-246	360,1	2,44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,82–1,92 (4H, m), 3,6–3,7 (4H, m), 6,85 (2H, s), 8,45 (1H, d), 8,59 (1H, s), 8,80–8,82 (1H, m), 9,48–9,53 (2H, m).

I-N-247	447,1	1,89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,54 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,1, 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 1H), 3,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,47 (tdd, J = 9,8, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,12 (td, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 12,0, 10,2 Hz, 1H), 2,36 (dddd, J = 12,6, 9,3, 5,8, 3,6 Hz, 1H), 1,97 (dtd, J = 12,5, 10,3, 8,2 Hz, 1H).
I-N-248	431,0	1,91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 12,1, 9,5, 4,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 3,73 (dt, J = 13,0, 2,6 Hz, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 3H).
I-N-249	441,0	1,76*	-----
I-N-250	424,0	1,90*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 8H).

I-N-251	439,0	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,82 (s, 1H), 9,47-9,48 (dd, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 1,93-1,95 (m, 4H), 1,78 (s, 3H).
I-N-252	434,1	1,91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 1,46 (s, 6H).
I-N-253	397,9	2,05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,51-9,52 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,51-7,53 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,87-1,89 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H).
I-N-254	399,1	1,72*	-----
I-N-255	411,2	1,8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,62 (s, 1H), 9,54 (dd, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,40 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 6H), 3,12 (t, 2H), 1,91 (t, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 4H).
I-N-256	439,1	1,89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) (sale TFA) δ 2,37 (3H,s), 3,43-3,48 (4H,m), 3,63-3,67 (4H,m), 6,80 (2H,brs), 7,57 (1H,d), 8,48 (1H,d), 9,02 (1H,d), 9,37 (1H,s), 9,53-9,56 (1H,m), 9,63 (1H,brs), 9,77 (1H,s).

I-N-257	453,1	2,05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,60 (d, 1H), 9,53 (ddd, 1H), 9,19 (t, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,41 (dt, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,50 (t, 1H), 3,43 – 3,31 (m, 6H), 3,27 (s, 1H), 1,94 (d, 3H), 1,90 (t, 1H), 1,81 (t, 1H), 1,74 – 1,70 (m, 4H).
I-N-258	411,1	1,8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 9,52 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,10 (td, 1H), 2,87 (td, 1H), 2,77 (t, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 1,61 – 1,54 (m, 1H).
I-N-259	326,1	1,81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,52–9,54 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,22 (d, 3H).
I-N-260	439,1	2,4*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,41 (3H, s), 3,43–3,47 (4H, m), 3,53–3,57 (4H, m), 6,80 (2H, brs), 7,51 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,87 (1H, d), 9,37 (1H, s), 9,52–9,56 (1H, m), 9,63 (1H, brs), 9,77 (1H, s).
I-N-261	433,1	2,29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,47–9,49 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,64–3,66 (m, 7H), 3,05–3,07 (m, 4H).

I-N-262	453,2	2,29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,19 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,21 (td, J = 12,8, 3,9 Hz, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,01 (d, J = 6,9 Hz, 5H), 1,81 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,42 (dd, J = 12,6, 2,2 Hz, 2H).
I-N-263	354,1	1,34*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,46 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).
I-N-264	371,0	2,49*	eseguito in d ₆ -DMSO
I-N-265	438,1	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02-2,18 (4H,m), 2,37 (3H,s), 3,21-3,27 (2H,m), 3,30-3,37 (1H,m), 3,68-3,75 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,58 (1H,d), 8,48 (1H,d), 8,87 (1H,d), 9,33 (1H,s), 9,53-9,56 (1H,m), 9,72 (1H,brs).
I-N-266	387,2	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,49 (dtt, J = 11,8, 7,5, 3,6 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 2H).

I-N-267	413,1	2,14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,16 (dt, J = 12,0, 3,3 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 11,8, 2,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,79 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 2H).
I-N-268	424,1	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2,02–2,13 (2H,m), 2,14–2,24 (2H,m), 3,21–3,27 (2H,m), 3,38–3,42 (1H,m), 3,68–3,75 (2H,m), 6,80 (2H,brs), 7,58 (1H,d), 8,48 (1H,d), 8,85 (1H,d), 9,22 (1H,s), 9,33 (1H,s), 9,53–9,55 (1H,m), 9,72 (1H,brs).
I-N-269	367,1	1,89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,75 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,38 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
I-N-270	374,1	2,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,49 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,03 (br t, 4H), 1,80 – 1,76 (m, 4H), 1,669 – 1,65 (m, 2H).

I-N-271	475,1	2,21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,01-2,12 (2H,m), 2,12-2,18 (2H,m), 2,22-2,28 (2H,m), 2,92-3,02 (2H,m), 3,38-3,46 (2H,m), 3,52-3,60 (3H,m), 3,92-3,97 (4H,m), 6,82 (2H,brs), 7,45-7,48 (1H,m), 8,40 (1H,brs), 8,80 (1H,d), 9,45-9,50 (1H,m), 9,53-9,56 (1H,m), 9,83 (1H,s).
I-N-272	459,1	2,38*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,83 (2H, m), 2,02 (2H, m), 3,19 (3H, s), 2,30 (4H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,70 (2H, m), 6,80 (2H, br s), 8,24 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,49 (2H, m) e 10,31 (1H, br s) ppm.
I-N-273	562,1	2,25*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,0-2,2 (10H,m), 2,90-3,05 (3H,m), 3,35-3,42 (2H,m), 3,42-3,53 (3H,m), 3,60-3,68 (1H,m), 3,75-3,79 (2H,m), 4,30-4,33 (1H,m), 8,28 (1H,d), 8,94 (1H,d), 9,50-9,53 (1H,m), 9,66 (1H,s), 10,23 (1H,brs), 10,43 (1H,s).
I-N-274	473,0	2,03*	-----
I-N-275	417,1	1,96*	¹ H NMR (500 MHz, Methanol-d ₄) δ 1,03 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 3,85-3,91 (m, 4H), 3,35-3,40 (mascherato, 4H), 2,15 (s, 3H).
I-N-276	443,0	2,24*	-----

I-N-277	443,1	2,1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,89 (m, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 1,93 (dt, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 1,75 (p, J = 4,1 Hz, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 1H).
I-N-278	459,0	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,53–9,55 (d, 1H), 9,48–9,49 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,71–4,76 (m, 4H), 4,17–4,23 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,741–3,43 (m, 2H), 3,05–3,07 (m, 2H).
I-N-279	443,1	2,09*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 3,74 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,89 (m, 3H), 2,29 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 2H), 1,93 (dt, J = 13,5, 4,6 Hz, 1H), 1,75 (dq, J = 10,2, 4,4 Hz, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 1H).

I-N-280	443,1	2,1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 3,75 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 3,06 – 2,89 (m, 3H), 2,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,93 (dq, J = 13,4, 4,5, 4,0 Hz, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 2H), 1,45 (dtd, J = 14,2, 9,5, 4,7 Hz, 1H).
I-N-281	376,0	2,87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 4H), 2,12 – 2,04 (m, 4H).
I-N-282	400,0	2,46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 6,6, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,65 (dt, J = 13,2, 3,4 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 2,98 (td, J = 12,5, 2,5 Hz, 2H), 1,91 – 1,67 (m, 3H), 1,66 – 1,46 (m, 2H).
I-N-283	353,1	1,75*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,5 (s, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 2,01 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

I-N-284	392,1	2,03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,48-9,49 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H).
I-N-285	401,0	2,4*	-----
I-N-286	431,1	2,25*	-----
I-N-287	454,0	2,11*	-----
I-N-288	440,3	2,16*	-----
I-N-289	500,0	2,2*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,50-1,60 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,70-2,90 (5H, m), 3,00-3,15 (5H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 3,85-3,97 (2H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 6,85-6,93 (2H, br s), 8,28 (1H, d), 8,94 (1H, d), 9,51-9,53 (2H, dd), 9,60-9,70 (1H, s), 10,30-10,33 (1H, s).
I-N-290	427,0	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,52-9,54 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 8,36-8,38 (dd, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 1H).

I-G-1	482,3	0,63	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,06 (dd, J = 4,3, 2,5 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (dm, J = 13,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,22 – 3,01 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,20 (dm, J = 12,2 Hz, 2H), 1,91 (dm, 2H).
I-G-2	427,2	0,65	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,60 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,3, 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,29 (dt, J = 11,6, 2,6 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (tt, J = 11,7, 3,8 Hz, 1H), 2,87 (td, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,25 (q, 2H), 1,87 (dm, 2H).
I-G-3	516,2	0,77	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10,65 (s, 1H), 9,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 4,3, 2,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,57 – 4,28 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,69 – 3,45 (m, 4H), 3,25 – 3,07 (m, 4H), 3,03 (dt, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 – 2,23 (m, 2H), 1,91 (dm, J = 12,7 Hz, 2H).

I-G-4	500,2	0,72	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10,67 (s, 1H), 9,69 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,20 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 4,3, 2,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,18 (tt, J = 12,0, 2,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H).
I-G-5	516,2	2,34*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,47 (dd, J = 115,4, 12,9 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 6H), 2,85 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,12 (dd, J = 43,1, 13,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H).
I-G-6	514,2	2,28*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,7-1,8 (2H,m), 2,1-2,25 (4H,m), 2,85-3,0 (4H,m), 3,05-3,12 (3H,m), 3,2-3,3 (3H,m), 3,4-3,55 (3H,m), 3,6-3,75 (2H,m), 4,05-4,15 (1H,m), 6,8 (2H,brs), 8,28 (1H,d), 9,25 (1H,d), 9,5-9,6 (2H,m), 9,7 (1H,d), 10,63-10,66 (1H,m).

I-G-7	526,2	2,21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , 370 K) δ 10,50 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,27 (dd, J = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,22 (tm, J = 11,6 Hz, 2H), 3,09 (dm, 2H), 3,02 – 2,83 (m, 8H), 2,29 – 2,14 (m, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,83 – 1,64 (m, 2H).
I-G-8	457,1	2,35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,7–1,75 (2H,m), 2,05–2,15 (2H,m), 2,2–2,28 (2H,m), 2,4–2,5 (1H,m), 3,03–3,18 (4H,m), 3,95 (2H,t), 4,25 (2H,t), 8,28 (1H,d), 9,38 (1H,d), 9,47–9,50 (1H,m), 9,7 (1H,s), 10,65 (1H,s).
I-G-9	514,0	2,40*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (3H,t), 1,75–1,81 (2H,m), 2,05–2,20 (2H,m), 2,97–3,1 (5H,m), 3,15–3,25 (4H,m), 3,4–3,57 (3H,m), 4,35–4,4 (1H,m), 4,6–4,65 (1H,m), 8,28 (1H,d), 9,18 (1H,d), 9,48–9,56 (2H,m), 9,68 (1H,s), 10,65 (1H,s).
I-G-10	526,2	2,46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,5–1,6 (1H,m), 1,70–1,81 (3H,m), 1,90–2,25 (5H,m), 2,90–3,1 (4H,m), 3,18–3,37 (4H,m), 3,4–3,5 (1H,m), 3,6–3,9 (3H,m), 3,9–4,0 (1H,m), 6,6–6,85 (2H,m), 8,26 (1H,d), 9,1–9,2 (1H,m), 9,47–9,51 (2H,m), 9,68 (1H,s), 10,1 (1H,brs), 10,67 (1H,s).

I-G-11	514,2	2,30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,78-1,84 (2H,m), 2,00-2,18 (4H,m), 2,28-2,4 (2H,m), 2,45-2,55 (1H,m), 2,70-2,80 (1H,m), 2,80-2,90 (6H,m), 3,05-3,12 (2H,m), 3,12-3,22 (3H,m), 4,35-4,4 (1H,m), 4,6-4,65 (1H,m), 6,78 (2H,brs), 8,28 (1H,d), 9,35 (1H,d), 9,48-9,50 (1H,m), 9,70 (1H,s), 9,75-9,85 (1H,m), 10,67-10,69 (1H,m).
I-G-12	486,2	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,75-1,80 (2H,m), 2,08-2,15 (2H,m), 2,92-3,00 (1H,m), 3,05-3,25 (8H,m), 3,72-3,78 (2H,m), 3,80-3,85 (2H,m), 6,79 (2H,brs), 8,23 (1H,d), 8,72 (2H,brs), 9,15 (1H,d), 9,48 (1H,d), 9,65 (1H,s), 10,63 (1H,s).
I-G-13	526,1	2,62*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0,57 (4H, br s), 1,82-1,85 (2H, d), 2,03 (21H, s), 2,33-2,35 (2H, m), 2,60-2,85 (4H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,70 (4H, br s), 5,84 (2H, s), 8,20 (2H, d), 8,48-8,49 (1H, d), 9,34 (1H, d), 9,80 (1H, s), 10,6 (1H, s).
I-G-14	498,4	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,47-9,48 (dd, 1H), 9,35 (dd, 1H), 8,25-8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,72-1,75 (m, 2H).
I-G-15	528,2	2,43*	-----

I-G-16	516,3	2,29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,75-1,95 (3H,m), 2,10-2,25 (2H,m), 2,78-2,85 (5H,m), 2,90- 3,00 (1H,m), 3,02-3,15 (5H,m), 3,17-3,26 (2H,m), 3,43-3,52 (2H,m), 8,27-8,29 (1H,m), 9,22 (1H,s), 9,27 (1H,d), 9,48-9,53 (1H,m), 9,68-9,71 (1H,m), 10,64-10,68 (1H,s).
I-G-18	526,2	2,30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,75-1,90 (2H,m), 2,10-2,22 (2H,m), 2,70-2,82 (1H,m), 2,85- 2,93 (4H,m), 2,96-3,12 (3H,m), 3,12-3,22 (2H,m), 3,23-3,35 (2H,m), 3,40-3,55 (2H,m), 3,59- 3,75 (2H,m), 3,78-3,90 (2H,m), 6,75-6,90 (1H,m), 8,28 (1H,d), 9,37 (1H,d), 9,48-9,53 (1H,m), 9,69 (1H,s), 9,74-9,88 (1H,m), 10,66 (1H,s).
I-G-19	473,2	2,78*	-----
I-G-20	514,2	2,14*	-----
I-G-21	487,1	2,31*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,68-1,75 (2H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,35-2,40 (1H, mascherato), 3,05-3,15 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,71-3,74 (1H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 4,22- 4,24 (1H, m), 4,41-4,44 (1H, m), 6,70-7,00 (2H, br s), 8,29 (1H, d), 9,36 (1H, dd), 9,47- 9,49 (1H, dd), 9,67 (1H, s), 10,62 (1H, s).
I-G-22	500,2	2,23*	-----
I-G-23	486,1	2,04*	-----
I-G-24	500,2	2,14*	-----

I-G-25	525,2	2,35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,22-2,25 (2H, m), 2,35-2,50 (6H, mascherato), 2,87 (3H, s), 3,05-3,25 (4H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 4,70-4,80 (2H, m), 6,77-6,92 (2H, br s), 8,32 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 9,51-9,53 (1H, dd), 9,64 (1H, s), 9,80-9,95 (1H, br s), 10,37 (1H, s).
I-G-26	502,0	2,07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,77-1,83 (4H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,78-2,80 (6H, m), 3,05-3,09 (6H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,80 (2H, br s), 8,16-8,18 (1H, m), 8,27 (1H, d), 9,34-9,36 (2H, m), 9,49-9,50 (1H, d), 9,67 (1H, s), 10,62 (1H, s).
I-G-27	514,2	2,19*	-----
I-G-28	512,2	2,2*	-----
I-G-29	445,0	2,37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,74-1,77 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,88-2,91 (4H, m), 3,03-3,05 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,15-3,22 (2H, m), 6,79 (1H, s), 8,25 (1H, d), 9,34 (1H, dd), 9,47-9,49 (1H, dd), 9,68 (1H, s), 10,66 (1H, s).
I-G-30	489,2	2,12*	-----
I-G-31	502,1	2,33*	-----
I-G-32	542,3	2,14*	¹ H NMR (500 MHz, metanolo-d ₄) δ 1,87 (2H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 2,55 (4H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,18 (2H, m), 3,70-3,85 (4H, m), 4,67-4,70 (2H, m), 4,75-4,78 (2H, m), 8,16 (1H, d), 9,00 (1H, dd), 9,17 (1H, dd), 9,68 (1H, s), 10,65 (1H, s).
I-G-33	432,1	2,07*	-----
I-G-34	486,1	2,07*	-----

I-G-35	540,2	2,74*	-----
I-G-36	487,0	2,34*	-----
I-G-37	473,1	2,04*	-----
I-G-38	526,2	2,39*	-----
I-G-40	489,2	2,45*	-----
I-G-41	473,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,87 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,80 (3H, mascherato), 8,32 (1H, d), 9,05 (1H, dd), 9,24 (1H, d), 9,69 (1H, s), 10,56 (1H, s).
I-G-42	500,2	2,11*	-----
I-G-43	526,0	2,43*	-----
I-G-44	512,0	2,18*	-----
I-G-45	500,0	2,14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,14-1,17 (3H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,37-2,45 (1H, m), 2,75-2,88 (3H, m), 2,92-3,12 (2H, m), 3,11-3,20 (3H, m), 3,28-3,335 (1H, mascherato), 4,01-4,08 (1H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,99-9,00 (1H, m), 9,19 (1H, m), 9,67 (1H, s).
I-G-46	512,1	2,15*	-----
I-G-47	514,2	2,37*	-----
I-G-48	504,1	2,15*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,46 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 6H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,68 (dt, J = 22,8, 4,7 Hz, 4H), 2,40 (s, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H).
I-G-49	512,1	2,29*	-----
I-G-50	514,2	2,38*	-----

I-G-51	512,1	2,03*	-----
I-G-52	526,2	2,46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,72-1,76 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 1,92-1,98 (3H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,89 (1H, m), 3,05-3,25 (7H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 4,78-4,80 (2H, m), 6,82 (2H, br s), 8,27 (1H, d), 9,27 (1H, d), 9,49-9,51 (1H, dd), 9,68 (1H, s), 10,65 (1H, s).
I-G-53	512,1	2,18*	-----
I-G-54	514,2	2,29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,50 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 4H), 3,10 - 2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,30 (ddd, J = 13,1, 8,9, 3,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).
I-G-55	496,2	2,17*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,64 (d, J = 37,4 Hz, 4H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 5H), 2,41 (s, 6H), 2,23 - 2,09 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

I-G-56	482,2	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 9,38 – 9,30 (m, 1H), 8,08 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,61 (dt, J = 26,1, 5,2 Hz, 4H), 2,97 (tt, J = 11,8, 3,6 Hz, 3H), 2,85 (dt, J = 23,8, 5,0 Hz, 4H), 2,46 (s, 5H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,77 (dd, J = 12,2, 3,4 Hz, 2H).
I-G-57	540,0	2,69*	-----
I-G-58	540,0	2,57*	-----
I-G-59	554,0	2,45*	-----
I-G-60	568,0	2,58*	-----
I-G-61	500,2	2,14*	-----
I-G-62	498,0	2,17*	-----
I-G-63	487,0	2,17*	-----
I-G-64	554,0	2,75*	-----
I-G-65	512,0	2,41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,64-0,78 (2H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 2,05-2,24 (3H, m), 2,34-2,35 (3H, m), 2,50-2,55 (1H, mascherato), 2,61-2,63 (1H, m), 2,71-2,74 (1H, m), 3,05-3,20 (6H, m), 4,07-4,09 (1H, m), 6,79 (2H, s), 8,26 (1H, d), 9,45 (1H, d), 9,48 (1H, dd), 9,69 (1H, s), 10,68 (1H, s).

I-G-66	542,1	2,41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,71 (d, J = 19,7 Hz, 1H), 9,82 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 9,47 (dt, J = 4,7, 2,9 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,54 - 4,23 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 31,9, 5,7 Hz, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 9H), 2,20 (dd, J = 26,6, 13,3 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,65 (tt, J = 10,1, 4,8 Hz, 1H).
I-G-67	474,4	2,42*	-----
I-G-68	542,0	2,42*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05-1,25 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 2,05-2,25 (3H, m), 2,340-2,45 (2H, mascherato), 2,60 (1H, m), 2,95-3,10 (4H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 4,04-4,08 (2H, m), 4,15-4,27 (3H, m), 4,52-4,55 (1H, m), 6,80 (2H, br s), 8,27 (1H, d), 9,22 (1H, dd), 9,48-9,50 (1H, dd), 9,67 (1H, s), 9,90-10,00 (1H, s), 10,62 (1H, s).
I-G-69	528,1	2,30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,33 - 9,28 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,55 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 4H), 3,01 - 2,93 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,47 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,77 (d, J = 13,6 Hz, 3H), 2,39 - 2,34 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H).

I-G-70	512,0	2,11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,40-2,50 (2H, mascherato), 2,55-2,60 (1H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,72-3,74 (1H, m), 3,96-3,98 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,79 (2H, s), 8,25 (1H, m), 9,31 (1H, d), 9,35 (1H, d), 9,45 (1H, m), 9,67 (1H, d), 10,60 (1H, d).
I-G-71	512,0	2,11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,40-2,50 (1H, mascherato), 2,55-2,60 (1H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,72-3,74 (1H, m), 3,96-3,98 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,79 (2H, s), 8,25 (1H, m), 9,31 (1H, d), 9,35 (1H, d), 9,45 (1H, m), 9,67 (1H, d), 10,60 (1H, d).
I-G-72	499,1	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,47-9,48 (dd, 1H), 9,35 (dd, 1H), 8,25-8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,72-1,75 (m, 2H).
I-G-73	493,0	2,63*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48-9,50 (dd, 1H), 9,27 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,80 (be s, 2H), 4,76 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 2H).

I-G-74	475,1	2,42*	-----
I-G-75	501,0	2,5*	-----
I-G-76	482,1	2,22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,61 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48-9,50 (dd, 1H), 9,30 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,80 (br s, 2H), 4,55-4,56 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,50-2,55 (mascherato, 1H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H).
I-G-77	439,1	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,58 (dt, J = 12,3, 3,2 Hz, 2H), 3,02 (td, J = 12,5, 2,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H).
I-G-78	469,1	1,99*	-----

I-G-79	483,0	2,12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,0, 1,2 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 12,5, 3,3 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,57 (ddt, J = 11,7, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).
I-G-80	475,1	2,24*	-----
I-G-81	464,1	1,92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,54 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 4,19 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,81 (tt, J = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,4, 2,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,80 (dd, J = 30,8, 12,9 Hz, 2H).
I-G-82	457,1	2,04*	-----

I-G-83	453,1	2,21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,53 (ddd, J = 4,9, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 9,46 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 9,06 – 9,01 (m, 1H), 8,46 (ddd, J = 6,4, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,62 (dt, J = 12,8, 3,2 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (td, J = 12,5, 2,4 Hz, 2H), 2,77 (tt, J = 11,5, 3,9 Hz, 1H), 2,05 (qd, J = 12,7, 3,9 Hz, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 4H).
I-G-84	495,1	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 9,54 (ddd, J = 4,7, 2,6, 2,0 Hz, 1H), 9,45 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 9,06 – 8,96 (m, 1H), 8,46 (ddd, J = 6,5, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,34 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,71 – 3,24 (m, 6H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,76 (dddd, J = 21,0, 17,3, 12,3, 6,9 Hz, 1H), 2,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,82 (td, J = 13,2, 6,7 Hz, 2H).
I-G-85	469,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,54 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,41 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,97 – 8,90 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,68 – 3,54 (m, 8H), 3,50 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 2H).
I-G-86	535,0	2,12*	-----

I-G-87	542,0	2,33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (1H, brs), 10,56 (0,4H, s), 10,52 (0,6H, s), 9,66 (0,4H, s), 9,63 (0,6H, s), 9,44 (1H, d), 9,22 (0,4H, d), 8,99 (0,6H, d), 8,38 (1H, dd), 4,72 (0,6H, brs), 4,58 (0,4H, brs), 3,96 – 3,99 (2H, m), 3,20 – 3,40 (8H, m), 3,11 – 3,12 (2H, m), 1,98 – 2,15 (7H, m), 1,77 – 1,80 (2H, m).
I -G-88	481,1	1,86*	-----
I-G-89	517,1	1,81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,06 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 4,31 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75 (tdd, J = 11,9, 6,5, 2,4 Hz, 2H), 2,48 (dt, J = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 1,76 (dt, J = 12,5, 3,0 Hz, 2H).

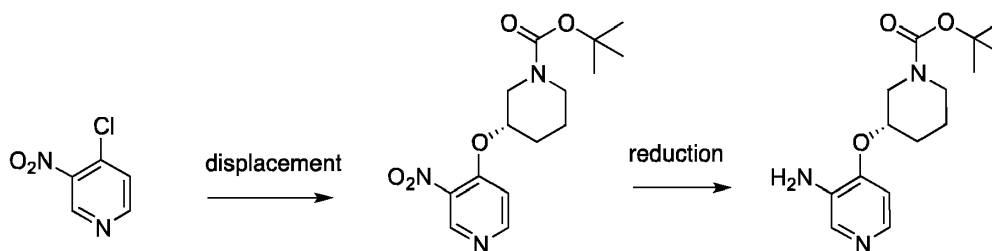
I-G-90	481,1	1,96*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 3H), 4,33 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,3, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,2, 1,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 3,01 (tt, J = 12,5, 3,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 1,97 (qq, J = 12,5, 4,8, 4,3 Hz, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H).
I-G-91	483,1	2,18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,04 – 8,98 (m, 1H), 8,43 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,40 (ddd, J = 9,1, 6,5, 1,3 Hz, 1H), 4,30 (tt, J = 6,5, 4,0 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,70 – 3,66 (m, 1H), 3,56 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,43 (qd, J = 7,0, 2,3 Hz, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 1,99 (qt, J = 12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,79 (q, J = 12,8, 11,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
I-G-92	556,0	2,37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,49–9,50 (dd, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,30–4,90 (m, 7H), 2,98–3,21 (m, 10H), 2,15–2,20 (m, 2H), 1,78–1,80 (m, 2H), 1,58 (m, 3H).

I-G-93	483,1	2,07*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 – 9,83 (m, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,45 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 9,02 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,4, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,99 (dtt, J = 37,7, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 3,71 – 3,43 (m, 5H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 3,25 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 3,05 (tq, J = 12,4, 2,5 Hz, 2H), 2,78 (qt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,12 1,76 (m, 6H).
I-G-94	483,0	2,07*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,54 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,46 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 9,02 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,99 (dtt, J = 37,8, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,71 – 3,43 (m, 5H), 3,40 – 3,27 (m, 1H), 3,25 (d, J = 10,9 Hz, 3H), 3,03 (dddd, J = 12,9, 8,3, 3,9, 2,3 Hz, 2H), 2,77 (qt, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 2,12 – 1,86 (m, 4H), 1,80 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 2H).
I-G-95	516,1	1,79*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,50 (dd, 1H), 9,17 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 5H), 3,53 (s, 3H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,79 (br d, 2H).

I-G-96	555,2	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,29 – 9,18 (m, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,65 – 3,50 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,19 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 31,4 Hz, 3H), 2,65 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,37 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 7H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,25 (s, 2H).
I-G-98	501,0	2,44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,47-9,49 (dd, 1H), 9,38 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,93-3,97 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,15-3,16 (m, 2H), 3,10-3,11 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,35-2,40 (mascherato, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H).
I-G-99	501,1	2,45*	-----
I tempi di ritenzione misurati usando il metodo B di HPLC, descritto nel paragrafo Metodi e materiali sperimentali precedente, sono indicati con (*). Per tutti gli altri composti, il tempo di ritenzione è stato misurato usando il metodo A di HPLC.			

Preparazione O-1: (S)-terz-butil 3-(3-amminopiridin-4-il)ossi)piperidin-1-carbammato

Schema 7



Displacement =Spostamento

Reduction = riduzione

Passaggio 1: terz-butil (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)ossil]piperidin-1-carbossilato

Idruro di sodio (492,0 mg, 12,30 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di terz-butil (3S)-3-idrossipiperidin-1-carbossilato (2,095 g, 10,41 mmol) in THF (20 ml) e la reazione è stata agitata a 0 °C per 15 minuti. Una sospensione di 4-cloro-3-nitropiridina (1,5 g, 9,461 mmol) in THF (10 ml) è stata aggiunta e la reazione lasciata a intiepidire lentamente a temperatura ambiente nel corso di 2 ore. La reazione è stata sottoposta a quenching con acqua, e la miscela è stata suddivisa tra EtOAc e salamoia. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion™, colonna da 80 g, eluendo con da 0 al 100% di EtOAc/etere di petrolio) per dare terz-butil (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)ossil]piperidin-1-carbossilato come solido

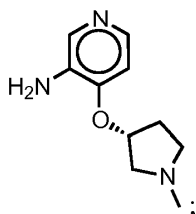
giallo pallido (2,65 g, resa 87%, 93% ee). MS (ES+) 324,1.

Passaggio 2: (S)-terz-butyl 3-(3-amminopiridin-4-il)ossi)piperidin-1-carbammato

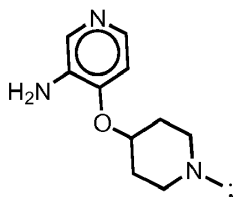
Pd su C, (10%, umido, Degussa) (1 g, 0,9397 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di terz-butyl (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)ossi]piperidin-1-carbossilato (2,65 g, 8,196 mmol) in EtOAc (30 ml) / EtOH (15 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso un cuscinetto di Celite e il filtrato è stato concentrato a dare il composto del sottotitolo come solido bianco sporco (2,46 g, resa >100%). MS (2ES+) 587,3.

Le seguenti amminopiridine sono state preparate usando la Preparazione O-1:

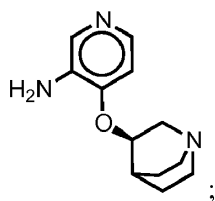
(R)-4-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-3-ammina:



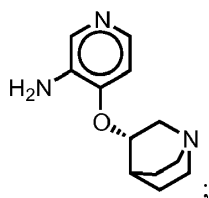
4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



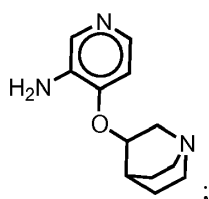
(R)-4-(chinoclidin-3-ilossi)piridin-3-ammina:



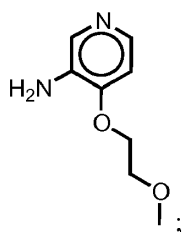
(S)-4-(chinoclidin-3-ilossi)piridin-3-ammina:



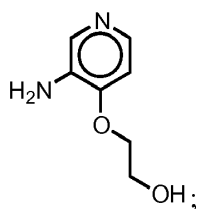
4-(chinoclidin-3-ilossi)piridin-3-ammina:



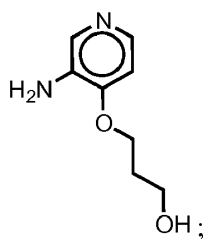
4-(2-metossietossi)piridin-3-ammina:



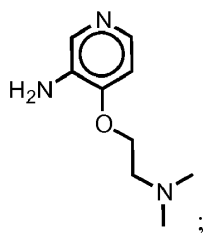
2-((3-amminopiridin-4-il)ossi)etanolo:



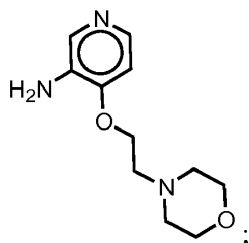
3-((3-amminopiridin-4-il)ossi)propan-1-olo:



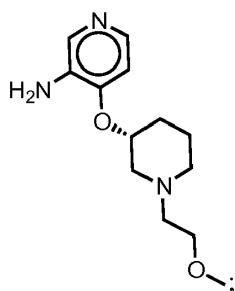
4-(2-(dimetilammino)etossi)piridin-3-ammina:



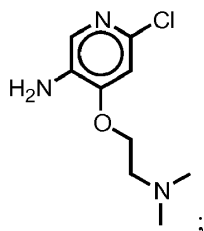
4-(2-morfolinoetossi)piridin-3-ammina:



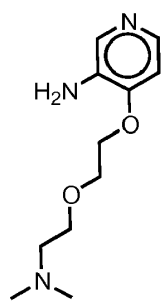
(R)-4-((1-(2-metossietil)piperidin-3-il)ossi)piridin-3-ammina:



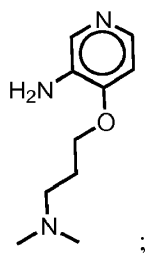
6-cloro-4-(2-(dimetilammino)etossi)piridin-3-ammina:



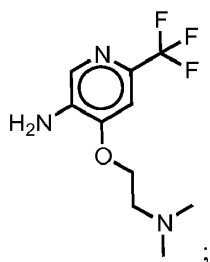
4-(2-(2-(dimetilammino)etossi)etossi)piridin-3-ammina:



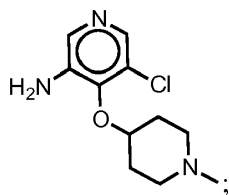
4-(3-(dimetilammino)propossi)piridin-3-ammina:



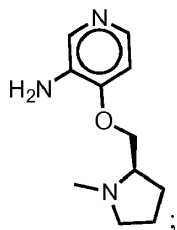
4-(2-(dimetilammino)etossi)-6-(trifluorometil) piri-
din-3-ammina:



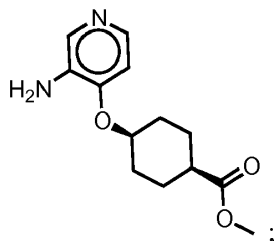
5-chloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-
ammina:



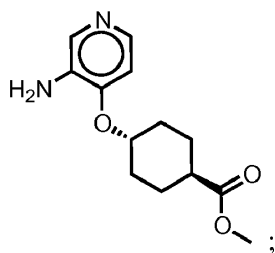
(R)-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metossi)piridin-3-
ammina:



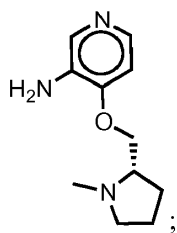
(1s,4s)-metil 4-((3-amminopiridin-4-il)ossi) cicloe-
sanocarbossilato:



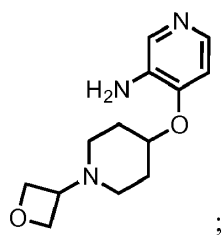
(1r,4r)-metil 4-((3-amminopiridin-4-il)ossi) cicloe-
sanocarbossilato:



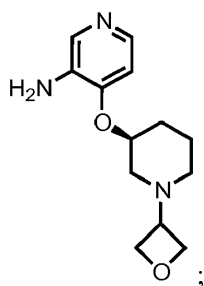
(S)-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metossi)piridin-3-ammina:



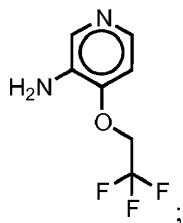
4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



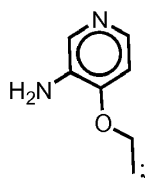
(S)-4-((1-(ossietan-3-il)piperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



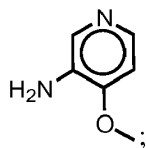
4-(2,2,2-tritluoroetossi)piridin-3-ammina:



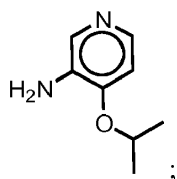
4-etossipiridin-3-ammina:



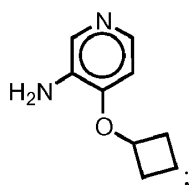
4-metossipiridin-3-ammina:



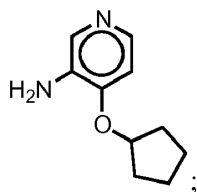
4-isopropossipiridin-3-ammina:



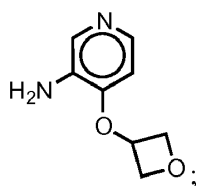
4-ciclobutossipiridin-3-ammina:



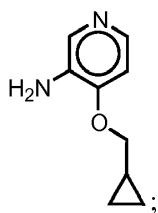
4-(ciclopentilossi)piridin-3-ammina:



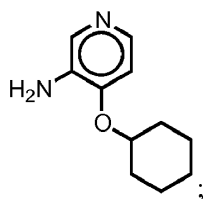
4-(ossietan-3-ilossi)piridin-3-ammina:



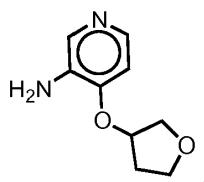
4-(ciclopropilmetossi)piridin-3-ammina:



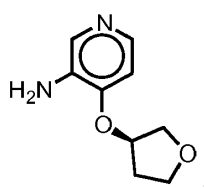
4-(ciclohesilossi)piridin-3-ammina:



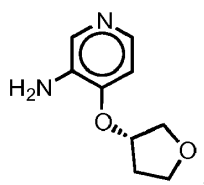
4-((tetetraidrofurano-3-il)ossi)piridin-3-ammina:



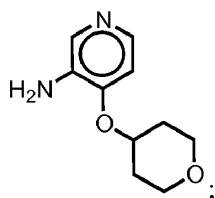
(R)-4-((tetetraidrofurano-3-il)ossi)piridin-3-ammina:



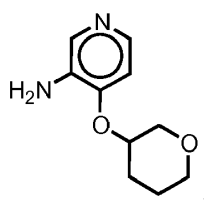
(S)-4-((tetetraidrofurano-3-il)ossi)piridin-3-ammina:



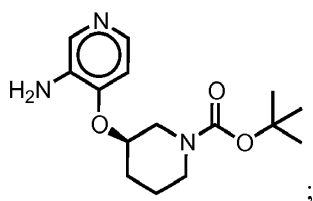
4-((tetetraidro-2H-piran-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



4-((tetetraidro-2H-piran-3-il)ossi)piridin-3-ammina:

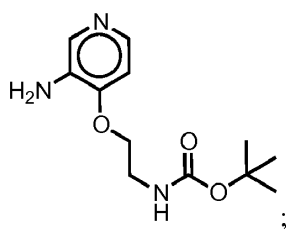


(R)-tert-butil 3-((3-amminopiridin-4-il)ossi) piperidina-1-carbossilato:

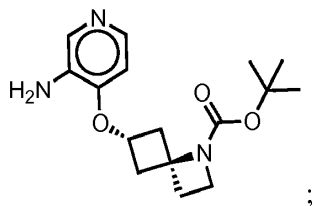


tert-butil (2-((3-amminopiridin-4-il)ossi)

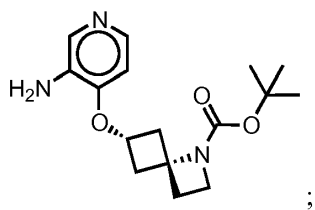
etil) carbammato:



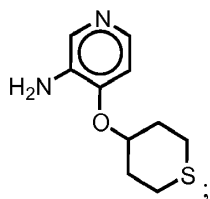
(4r,6s)-tert-butyl 6-((3-amminopiridin-4-il)ossi)-1-azaspiro[3.3]eptano-1-carbossilato:



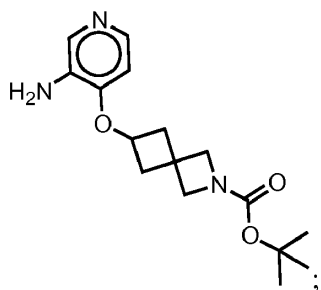
(4s,6r)-tert-butyl 6-((3-amminopiridin-4-il)ossi)-1-azaspiro[3.3]eptano-1-carbossilato:



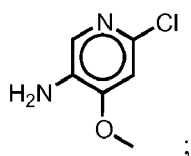
4-((tetetraidro-2H-tiopiran-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



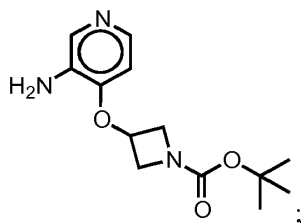
tert-butyl 6-((3-amminopiridin-4-il)ossi)-2-azaspiro[3.3]eptano-2-carbossilato:



6-chloro-4-metossipiridin-3-ammina:

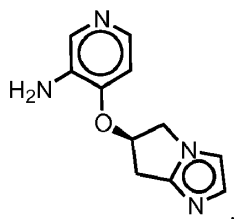


tert-butyl 3-((3-amminopiridin-4-il)ossi)azetidina-1-carbossilato:



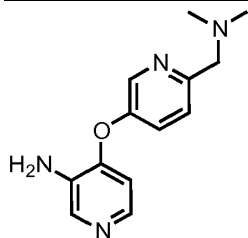
e

(R)-4-((6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-il)ossi)piridin-3-ammina:



Preparazione generica di amminopiridine

Preparazione 0-2: 4-((6-((dimetilammino) metil) piri-
din-3-il)ossi)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 6-((dimetilammino)metil)piridin-3-olo

6-(amminometil)piridin-3-olo (150 mg, 1,208 mmol), acido formico (1 ml, 26,51 mmol), formaldeide (1 ml, 36,30 mmol) sono stati scaldati a 100 °C per tutta la notte. La miscela è stata concentrata sotto vuoto a dare 6-((dimetilammino)metil)piridin-3-olo che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Passaggio 2: N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-

il)ossi)piridin-2-il)metanammina

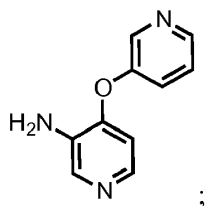
A una soluzione di 6-((dimetilammino)metil)piridin-3-olo in DMF (5 ml) è stato aggiunto, K_2CO_3 (834,8 mg, 6,040 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti prima di aggiungere 4-cloro-3-nitro-piridina (191,5 mg, 1,208 mmol). La miscela è stata agitata a RT per 60 h. La miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc e NH_4Cl acq. sat. L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato ($MgSO_4$) e concentrato sotto vuoto dando un olio che è stato purificato mediante colonna SCX dando N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-il)ossi)piridin-2-il)metanammina come olio incolore. MS (ES+) 275,1.

Passaggio 3: 4-((6-((dimetilammino)metil)piridin-3-il)ossi)piridin-3-ammina

N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-il)ossi)piridin-2-il)metanammina (150 mg, 0,5469 mmol), Pd/C (10%) (58,20 mg, 0,5469 mmol) in MeOH (15 ml) è stato agitato a temperatura ambiente in idrogeno (pallone). Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare il prodotto del titolo come olio chiaro. MS (ES+) 245,2. Le seguenti amminopiridine sono state sintetizzate usando il Passaggio 2 e Passaggio 3 della Preparazio-

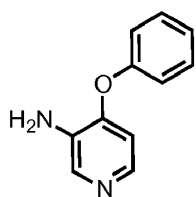
ne O-2:

4-(piridin-3-ilossi)piridin-3-ammina:

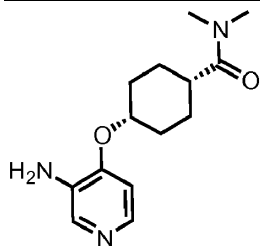


e

4-fenossipiridin-3-ammina:



Preparazione O-3: (1s,4s)-4-((3-amminopiridin-4-il)ossi)-N,N-dimetilcicloesancarbossammide



Passaggio 1: acido 4-[(3-nitro-4-piridil)ossi] cicloesancarbossilico

Metil 4-[(3-nitro-4-piridil)ossi]cicloesan carbossilato (250,0 mg, 0,8920 mmol) (preparato secondo i metodi simili a quello illustrato nel Passaggio 1 della Preparazione O-1) in soluzione di TF (2,748 ml), acqua (2,748 ml) e MeOH (1,5 ml) è stato agitato a temperatura ambiente e trattato con idrossido di litio monoidrato (acqua (1)) (224,6 mg, 5,352 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tut-

ta la notte, quindi è stata concentrata a pressione ridotta per rimuovere le sostanze organiche. La soluzione acquosa è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio quindi acidificata con Hcl (5,352 ml di 1 M, 5,352 mmol) a pH 4-5. È stato aggiunto etil acetato e gli strati separati. Lo strato acquoso è stato estratto ulteriormente con etilacetato (2 x 5 ml), e gli estratti organici combinati essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sottovuoto per lasciare acido 4-[(3-nitro-4-piridil)ossi]cicloesancarbossilico come olio giallo. Utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 267,0.

Passaggio 2: N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)ossi]cicloesancarbossammide

TBTU (630,0 mg, 1,962 mmol) e dimetilammina (1,784 ml di 2 M, 3,568 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di acido 4-[(3-nitro-4-piridil)ossi] cicloesancarbossilico (475 mg, 1,784 mmol) e DIPEA (253,6 mg, 341,8 μl , 1,962 mmol) in TF (9,500 ml) e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc e acqua e gli estratti organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 e concentrati sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice eluendo con 0-100% EtOAc/etere

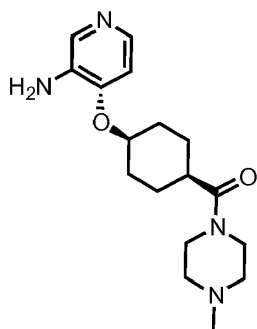
di petrolio usando il sistema a colonna ISCO companion (colonna da 12 g). Frazioni pure sono state combinate e concentrate sotto vuoto a dare N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)ossi]cicloesan carbossammide come olio giallo pallido. (180 mg, 34%). MS (ES+) 294,3.

Passaggio 3: (1s,4s)-4-((3-amminopiridin-4-il)ossi)-N,N-dimetilcicloesancarbossammide

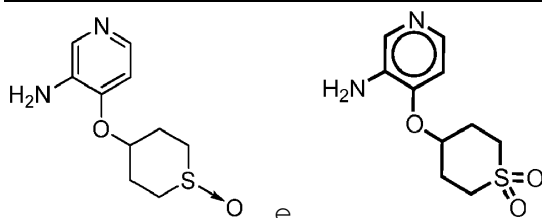
Pd su C, (10%, umido, Degussa) (65,31 mg, 0,06137 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)ossi]cicloesan carbossammide (180 mg, 0,6137 mmol) in metanolo (6,300 ml) e la miscela di reazione è stata agitata in atmosfera di idrogeno per tutta la notte. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a lasciare e il prodotto del titolo come olio giallo. (160 mg, 99%), MS (ES+) 264,3.

Le seguenti amminopiridine sono state sintetizzate secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione O-3:

((1s,4s)-4-((3-amminopiridin-4-il)ossi)cicloesil)(4-metilpiperazin-1-il)metanone:



Preparazione O-4: 4-((3-amminopiridin-4-il)ossi) tetraidro-2H-tiopiran 1-ossido e 4-((3-amminopiridin-4-il)ossi)tetraidro-2H-tiopiran 1,1-diossido



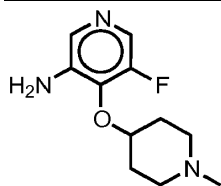
Una quantità di mCPBA (513,0 mg, 2,081 mmol) è stata aggiunta a una soluzione di 3-nitro-4-((tetraidro-2H-tiopiran-4-il)ossi)piridina (preparata secondo i metodi simili a quello illustrato nella Preparazione O-1) (400 mg, 1,665 mmol) in DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte prima di aggiungere una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ e 5 ml di una soluzione acquosa satura di Na₂S₂O₃. La miscela è stata agitata a RT per 30 min, ripartita tra DCM e acqua. L'estratto organico combinato è stato lavato con sabbia, essiccato (MgSO₄) e concentrato sotto vuoto dando un olio che è stato disciolto in MeOH (15 ml). Pd/C 10% (177,2 mg, 1,665 mmol) è stato aggiunto e la

miscela è stata idrogenata (pallone di H²) per tutta la notte. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare una miscela 1/1 di intermedi di "solfossido e solfone amminopiridina" che sono stati usati nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

MS (ES+) 227.1 (solfossido); e

MS (ES+) 243.1 (solfone).

Preparazione O-5: 5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 2-bromo-5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)-3-nitropiridina

NaH (86,67 mg, 2,167 mmol) è stato aggiunto a porzioni a una soluzione di 1-metilpiperidin-4-olo (192,0 mg, 1,667 mmol) in TF (5,000 ml) a 0 °C e la soluzione risultante agitata per 15 minuti e quindi è stato aggiunto 2,4-dibromo-5-fluoro-3-nitro-piridina (500 mg, 1,667 mmol) in TF (5,000 ml) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra acqua (10 mL) ed etil acetato (10 mL). Gli

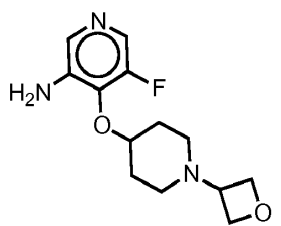
estratti organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice eluendo con etilacetato/etere di petrolio (colonna da 24 g, 0.100% EtOAc) usando il sistema a colonna ISCO companion. Frazioni di prodotto sono state combinate e concentrate sottovuoto per lasciare il prodotto come un olio giallo che ha solidificato a riposo. (125 mg). MS(ES+) 334,0 336,0.

Passaggio 2: 5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina

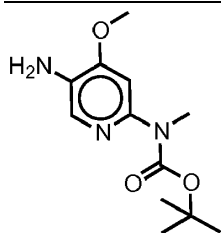
Una soluzione di 2-bromo-5-fluoro-4-[(1-metil-4-piperidil)ossi]-3-nitro-piridina (96 mg, 0,2873 mmol), ZnBr_2 (12,94 mg, 3,080 μl , 0,05746 mmol) e Pd su C, umido, Degussa (31 mg) in metanolo (5 ml) è stata irrigata con idrogeno ed evacuata (3 x) e quindi agitata in atmosfera di idrogeno per tutta la notte. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione mediante un cuscinetto di celite e lavato con miscela di metanolo ed etilacetato e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per lasciare un olio giallo pallido che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 226,1.

La seguente amminopiridina è stata preparata usando il Passaggio 1 e Passaggio 2 della Preparazione O-5:

5-fluoro-4-((1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)ossi)piridin-3-ammina:



Preparazione 0-6: terz-butil (5-ammino-4-metossi piridin-2-il) (metil) carbammato



Passaggio 1: terz-butil (5-iodo-4-metossipiridin-2-il) (metil) carbammato

Idruro di sodio (37,70 mg, 0,9425 mmol) è stato aggiunto a una sospensione agitata di terz-butil N-(5-iodo-4-metossi-2-piridil)carbammato (300 mg, 0,8568 mmol) in DMF (3 ml) e la reazione è stata agitata a 0 °C per 15 minuti. MeI (145,9 mg, 63,99 µl, 1,028 mmol) è stato aggiunto e la reazione lasciata intiepidire a temperatura ambiente nel corso di 1 ora. La miscela è stata sottoposta a quenching con addizione di acqua, diluita con EtOAc e gli strati separati. Lo strato organico è stato lavato con NaHCO₃ acquoso saturo (x1), salamoia (x2), essiccati (MgSO₄) filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purifi-

cato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 30% di soluzioni di EtOAc/etere di petrolio, caricato in DCM) per dare il prodotto *terz*-butil (5-iodo-4-metossipiridin-2-il)(metil) carbammato o come olio incolore (269 mg, resa 86%). MS (ES+ -t-Bu) 309,4.

Passaggio 2: *terz*-butil (5-((difenilmetilen)ammino)-4-metossipiridin-2-il)(metil)carbammato

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,70 mg, 0,03680 mmol) e Xantphos (42,58 mg, 0,07359 mmol) sono stati aggiunti a una provetta sigillata contenente *terz*-butil N-(5-iodo-4-metossi-2-piridil)-N-metilcarbammat (268 mg, 0,7359 mmol), difenilmetanimmina (173,4 mg, 160,6 μl , 0,9567 mmol) e Cs_2CO_3 (719,4 mg, 2,208 mmol) in diossano (2,5 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di azoto e scaldata a 100 °C per 4 ore. A RT, la miscela di reazione è stata filtrata mediante celite e il filtrato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 30% di soluzioni di EtOAc/etere di petrolio, caricato in DCM) per dare il prodotto *terz*-butil (5-((difenilmetilen)ammino)-4-metossipiridin-2-il)(metil)carbammato come solido giallo (213 mg, resa 69%). MS(ES+) 418.2.

Passaggio 3: *terz*-butil (5-ammino-4-metossipiridin-2-

il) (metil) carbammato

HCl (100 µl di 2 M, 0,2000 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di *terz*-butil N-[5-(benzidrilidenammino)-4-metossi-2-piridil]-N-metil-carbammato (212 mg, 0,5078 mmol) in TF (2 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. Il precipitato risultante è stato isolato mediante filtrazione e il filtrato agitato a temperatura ambiente per ulteriori 6 ore. La reazione è stata diluita con 1M HCl ed estratta con Et₂O (x 3). Lo strato acquoso è stato reso basico con l'addizione di NaHCO₃ acquoso saturo ed estratto con DCM (x 3). Gli estratti organici combinati sono stati essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto a dare *terz*-butil (5-ammino-4-metossipiridin-2-il) (metil) carbammato come olio rosso (98,2 mg, resa 76%). MS(ES+) 254,1.

I seguenti composti sono stati sintetizzati usando una procedura simile all'Esempio 1 o all'Esempio 3a:

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-O-1);

(R,S)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(piperidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine-3-carbossammide (Composto I-O-2);

2-ammino-N-(4-((6-((dimetilammino)metil)piridin-3-il)ossi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a] pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-3);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-metossipiridin-3-il) pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-4);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(chinuclidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-5);

(R,S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(chinuclidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-6);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(piridin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-7);

acido 4-((3-(2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammido)piridin-4-il)ossi)cicloesanocarbossilico (Composto I-O-8);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-((1-(ossietan-3-il)piperidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-9);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(chinuclidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-10);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-((1-(ossietan-3-il)piperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-11);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-12);

(1r,4r)-metil 4-((3-(2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammido)piridin-4-il)ossi)cicloesanocarbossilato (Composto I-O-13);

2-ammino-N-(4-etossipiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-14);

(R,S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-((tetetraidrofuran-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-15);

(S)-2-ammino-N-(4-((6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-il)ossi)piridin-3-il)-6-fluoro pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-16);

2-ammino-N-(4-(((1s,4s)-4-(dimetilcarbamoil)cicloesil)ossi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-17);

(1s,4s)-metil 4-((3-(2-ammino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammido)piridin-4-il)ossi)cicloesanocarbossilato (Composto I-O-18);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(((1s,4s)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)cicloesil)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-19);

2-ammino-6-(1-cianopropil)-N-(4-metossipiridin-3-il)
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto
I-O-20);

2-ammino-6-(1-cianoetil)-N-(4-metossipiridin-3-il)
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto
I-O-21);

(R,S)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(chinuclidin-3-
ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-22);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-
il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-23);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(2-(dimetilammino)
etossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-24);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-phenossipiridin-3-
il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
(Composto I-O-25);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-metossipiridin-3-il)
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto
I-O-26);

2-ammino-N-(6-chloro-4-metossipiridin-3-il)-6-(ciano
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
(Composto I-O-27);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-etossipiridin-3-il)

pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-28);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(2-metossietossi)
piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-29);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((tetetraidro-2H-piran-
4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-30);

(R)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((tetetraidrofuran-
3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-31);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(ciclopropilmetossi)
piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-32);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(2-idrossietossi)
piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-33);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetossi)
piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide (Composto I-O-34);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-isopropossipiridin-3-
il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
(Composto I-O-35);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-ciclobutossipiridin-3-
il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-36);

(R,S)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((tetetraidro-
furan-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]

pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-37);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(ossietan-3-ilossi)

piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-38);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(cicloesilossi)piridin-

3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-39);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(3-idrossipropossi)

piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-40);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((tetetraidro-2H-piran-

3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-41);

(S)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-((tetetraidrofuran-

3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-42);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(ciclopentilossi)

piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-43);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-((1-ossidotetetraidro-2H-

tiopiran-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]

pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-44);

2-ammino-N-(4-((1,1-diossidotetetraidro-2H-tiopiran-4-il)ossi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-45);

2-ammino-6-cloro-N-(5-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-46);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-(2-(dimetilammino) etossi) etossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-47);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-(dimetilammino) etossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-48);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpirrolidin-2-il)metossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-49);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpirrolidin-2-il)metossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-50);

2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpiperidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-51);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-(dimetilammino) propossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-52);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(3-idrossipropossi)piridin-3-

il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-53);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((tetetraidrofurano-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-54);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-metossietossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-55);

2-ammino-6-cloro-N-(4-etossipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-56);

2-ammino-6-cloro-N-(4-metossipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-57);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((tetetraidrofurano-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-58);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-59);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-morpholinoetossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-60);

2-ammino-6-cloro-N-(4-((tetetraidro-2H-pirano-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-61);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(chinuclidin-3-ilossi)piridin-

3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-62);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-63);

2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-64);

2-ammino-6-cloro-N-(4-((tetetraidro-2H-piran-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-65);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-idrossietossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-66);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-(2-metossietil)piperidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-67);

2-ammino-6-cloro-N-(6-cloro-4-(2-(dimetil ammino)etossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-68);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-69);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(piridin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-70);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(2-(dimetilammino)etossi)-6-

(trifluorometil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]

pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-71);

2-ammino-N-(4-(tert-butossi)piridin-3-il)-6-fluoro

pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-88);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-89);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-((1-(ossietan-3-il)piperidin-4-il)ossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-91); e

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(ossietan-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-92).

I seguenti composti sono stati preparati utilizzando una procedura simile all'Esempio 2:

N-(4-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilossi)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-72);

2-ammino-N-(4-(azetidin-3-ilossi)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-73);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(piperidin-3-ilossi) piri-

din-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-74);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(piperidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-75);

(S)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-76);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-77);

N-(4-((4s,6r)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-ilossi)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-78);

N-(4-((4r,6s)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-ilossi)piridin-3-il)-2-ammino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-79);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(piperidin-4-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-80);

(R)-2-ammino-6-cloro-N-(4-(piperidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (Composto I-O-81);

2-ammino-N-(4-(azetidin-3-ilossi)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-82);

2-ammino-N-(4-(2-amminoetossi)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-83);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(piperidin-4-ilossi) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-84);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(piperidin-3-ilossi) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-85);

(S)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-86);

(R)-2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

carbossammide (Composto I-O-87); and

2-ammino-6-fluoro-N-(4-metossi-6-(metilammino) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

(Composto I-O-90).

Dati analitici dei composti

N. com- posto	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HNMR

I-O-1	372,2	0,60	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,4–10,6 (s, 1H), 10,05–10,15 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,54–9,56 (dd, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47–8,48 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,50–5,60 (m, 1H), 4,10–4,15 (s< 1H), 3,85–3,95 (s, 2H), 3,20–3,60 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,80–2,90 (s, 1H).
I-O-2	393,1	0,56	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,06 (dt, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,15 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 1H).
I-O-3	423,0	0,62	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1H), 8,73 – 8,66 (m, 1H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).
I-O-4	303,1	0,60	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,03 (2H, s), 6,71 (2H, s), 7,15–7,16 (1H, dd), 8,22–8,23 (1H, s), 8,87 (1H, d), 9,44 (1H, s), 9,45–9,46 (1H, m), 9,96 (1H, s).

I-O-5	398,0	0,61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,83 – 8,79 (m, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,30 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 14,0, 8,3, 2,2 Hz, 1H), 3,50 – 3,24 (m, 5H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H).
I-O-6	398,2	0,64	-----
I-O-7	366,1	0,63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,80–6,90 (2H, s), 7,23–7,24 (1H, d), 7,62–7,65 (1H, dd), 7,87–7,89 (1H, m), 8,43–8,44 (1H, d), 8,61–8,63 (1H, d), 8,72–8,76 (1H, m), 9,50 (1H, d), 8,78 (1H, (1H, s), 10,48 (1H, s)
I-O-8	415,3	0,43	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,20 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,22 (dd, J = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,81 – 1,53 (m, 4H).
I-O-9	428,3	0,63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 5H), 4,57 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,92 (s, 2H).

I-O-10	398,0	0,61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,72 (dt, J = 7,3, 3,1 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 14,3, 7,9, 2,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 3H), 2,22 (q, J = 3,2 Hz, 1H), 2,01 (ddt, J = 13,0, 9,8, 4,0 Hz, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H).
I-O-11	428,2	0,59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,2-2,36 (4H, m), 3,25 segnale mascherato, 4,39 (1H, m), 4,73-4,78 (4H, m), 5,18 (1H, m), 6,81 (2H, br s), 7,71 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,78 (1H, m), 9,56 (1H, m), 9,66 (1H, s) e 10,18 (1H, br s) ppm
I-O-12	386,1	0,59	-----
I-O-13	429,2	0,78	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,40-1,76 (4H, m), 2,07 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,63 (1H, m), 3,65 (3H, s), 4,91 (1H, m), 6,76 (2H, br s), 7,73 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,92 (1H, s), 9,52 (1H, m), 9,62 (1H, m) e 10,34 (1H, s) ppm
I-O-14	317,1	0,60	-----
I-O-15	359,1	1,86*	-----

I-O-16	395,0	0,55	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,57 – 9,43 (m, 1H), 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,09 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 13,4, 1,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 18,2, 6,2 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 18,2 Hz, 1H).
I-O-17	442,2	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,67 (2H, m), 1,85-2,00 (4H, m), 2,12 (2H, m), 2,84 (4H, m), 3,09 (3H, s), 5,22 (1H, m), 6,80 (2H, br s), 7,75 (1H, m), 8,56 (1H, m), 9,11 (1H, m), 9,52 (1H, m), 9,69 (1H, s) e 10,09 (1H, s) ppm
I-O-18	429,2	0,76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,75-1,84 (4H, m), 1,91-2,03 (4H, m), 2,57 segnale mascherato, 3,58 (3H, s), 4,92 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,78 (2H, br s), 7,26 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,68 (1H, m), 9,51 (2H, m) e 9,81 (1H, s) ppm
I-O-19	497,3	0,66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,68 (2H, m), 1,85-1,98 (4H, m), 2,12 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,91 (1H, m), 4,42 segnale mascherato, 5,24 (1H, m), 6,81 (2H, br s), 7,72 (1H, m), 8,57 (1H, m), 9,03 (1H, m), 9,53 (1H, m), 9,70 (1H, s) e 10,05 (1H, s) ppm
I-O-20	352,1	0,69	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 1,2 (3H, t), 1,2-2,0 (2H, m), 3,8 (1H, t), 4,45 (3H, s), 7,7 (1H, d), 8,4-8,6 (3H, m), 8,7 (1H, s), 8,9 (1H, s), 9,7 (1H, s),

I-O-21	338,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,7 (3H,d), 4,3 (3H,s), 4,55 (1H,q), 6,68-6,8 (2H,m), 7,2 (0,5H,d), 7,5 (0,5H,d), 7,7 (1H,d), 8,15 (1H,d), 8,8 (1H,s), 9,2 (1H,s), 9,7 (1H,s), 10,5 (1H,s).
I-O-22	419,0	0,63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 10,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 3H).
I-O-23	407,2	0,58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,06 (dt, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,68 (dq, J = 8,5, 4,6, 4,2 Hz, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 2H).
I-O-24	381,1	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,80 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 2,94 (s, 6H).

I-O-25	386,1	0,74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,76 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 6,3, 0,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 7,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,07 (s, 2H).
I-O-26	324,1	0,56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,14 (s, 2H).
I-O-27	358,0	0,68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,08 (s, 3H).
I-O-28	338,1	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,63 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
I-O-29	368,2	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,10 (dt, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,72 – 4,53 (m, 2H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 4,02 – 3,86 (m, 2H), 3,42 (s, 3H).

I-O-30	394,2	0,60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,11 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,23 (tt, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,02 (ddd, J = 11,4, 5,9, 3,9 Hz, 2H), 3,66 (ddd, J = 11,5, 8,3, 3,1 Hz, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 1,88 (dtd, J = 12,2, 8,1, 3,8 Hz, 2H).
I-O-31	380,1	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,08 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,60 – 8,53 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,56 (ddd, J = 5,7, 3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H).
I-O-32	364,1	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,11 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 – 8,48 (m, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,50 (pt, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 0,86 – 0,74 (m, 2H), 0,58 – 0,46 (m, 2H).
I-O-33	354,1	0,49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,63 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,10 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,50 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (t, J = 4,7 Hz, 2H).

I-O-34	392,1	0,65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,09 (dt, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 6,2, 0,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,27 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 2H).
I-O-35	352,2	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 – 10,33 (m, 1H), 9,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,23 – 9,02 (m, 1H), 8,80 – 8,64 (m, 1H), 8,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,19 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,29 – 4,03 (m, 2H), 1,67 – 1,44 (m, 6H).
I-O-36	364,1	0,71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,63 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,11 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,29 – 5,13 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,80 (dtt, J = 10,9, 9,8, 8,3 Hz, 1H).
I-O-37	380,2	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,44 (s, 1H), 9,64 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,10 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 – 8,52 (m, 1H), 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,57 (ddd, J = 5,6, 3,5, 1,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H).

I-O-38	366,0	0,54	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 9,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,11 (dt, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,75 (tt, J = 5,8, 4,4 Hz, 1H), 5,14 (ddd, J = 7,8, 5,9, 1,1 Hz, 2H), 4,80 (ddd, J = 7,8, 4,4, 1,0 Hz, 2H), 4,16 – 4,11 (m, 2H).
I-O-39	392,2	0,79	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,12 (dt, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,03 (tt, J = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,38 (m, 4H).
I-O-40	368,1	0,52	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,69 – 8,47 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,81 (q, J = 7,0, 6,5 Hz, 2H), 2,14 (p, J = 6,0 Hz, 2H).

I-O-41	394,1	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,10 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,03 (h, J = 3,7, 3,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (ddd, J = 11,3, 8,1, 3,1 Hz, 1H), 2,16 (tt, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 1H).
I-O-42	380,1	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,63 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,57 (ddd, J = 5,9, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,27 - 2,21 (m, 1H).
I-O-43	378,1	0,74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,11 (dt, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,63 - 8,49 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,39 (dq, J = 5,8, 3,7, 2,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 2H).

I-O-44	405,0	0,5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,54 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,77 – 8,69 (m, 1H), 8,5 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 3,10 (td, J = 13,7, 12,2, 3,0 Hz, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,14 (dd, J = 15,1, 4,3 Hz, 2H).
I-O-45	421,0	0,56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,55 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,34 – 5,27 (m, 1H), 3,50 (ddd, J = 14,4, 10,8, 3,7 Hz, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,50 – 2,34 (m, 4H).
I-O-46	436,1	0,8	¹ H NMR (500MHz, Metanolo-d ₄) δ 2,10 (6H, m), 2,27 (3H, s), 2,90 (2H, m), 4,75 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,75 (1H, d), 9,02 (1H, m) e 9,61 (1H, s) ppm
I-O-47	420,1	0,65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,37 – 4,31 (m, 2H), 3,95 – 3,89 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 6H).

I-O-48	376,1	0,66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,62 – 8,56 (m, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H).
I-O-49	402,1	0,73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,72 (3H, m), 2,09 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,79 (1H, m), 2,97 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,25 (1H, m), 6,79 (2H, br s), 7,18 (1H, m), 8,19 (1H, m), 8,54 (1H, m), 9,42 (1H, d), 9,47 (1H, s) e 9,81 (1H, s) ppm
I-O-50	402,2	0,76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,72 (3H, m), 2,11 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,78 (1H, m), 2,97 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,25 (1H, m), 6,79 (2H, br s), 7,19 (1H, m), 8,20 (1H, m), 8,54 (1H, m), 9,42 (1H, m), 9,47 (1H, s) e 9,81 (1H, s) ppm
I-O-51	402,1	0,74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,73 – 1,51 (m, 2H).
I-O-52	390,1	0,68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,06 (p, J = 6,6 Hz, 2H).

I-O-53	365,1	0,59	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,12 (p, J = 6,2 Hz, 2H).
I-O-54	375,0	0,66	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 10,29 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,20 (dt, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,93 (td, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H).
I-O-55	363,0	0,67	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 10,44 (s, 1H), 9,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).
I-O-56	333,0	0,74	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,25 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
I-O-57	319,1	0,67	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,28 (3H, s), 6,81 (2H, br s), 7,68 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,47 (1H, d), 9,61 (1H, s) e 10,34 (1H, s) ppm

I-O-58	375,0	0,66	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 10,31 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 4,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,93 (td, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H).
I-O-59	387,0	0,78	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 10,41 (s, 1H), 9,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 2,1, 0,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,10 – 5,01 (m, 2H)
I-O-60	418,1	0,63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 – 2,50 (segnale mascherato, 4H).
I-O-61	389,0	0,68	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 10,28 (s, 1H), 9,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,3 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,15 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 10,8, 6,1, 3,9 Hz, 2H), 3,66 (ddd, J = 11,6, 8,2, 3,3 Hz, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,92 (ddt, J = 13,2, 8,5, 4,0 Hz, 2H).

I-O-62	414,0	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 89,86 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 3,38 (d, J = 4,0 Hz, 0H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 4H), 2,21 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,97 (ddd, J = 14,8, 11,1, 3,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H).
I-O-63	388,0	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,11 – 5,07 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,76 (m, 2H), 2,45 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
I-O-64	402,0	0,66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,66 (dq, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 2,71 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,82 (dtd, J = 12,6, 8,8, 3,6 Hz, 2H).

I-O-65	389,0	0,73	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 10,47 (s, 1H), 9,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 11,3, 9,4, 2,8 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,59 (dddd, J = 12,8, 7,6, 4,6, 2,7 Hz, 1H).
I-O-66	349,0	0,56	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,92 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 4,9 Hz, 2H).
I-O-67	446,2	0,74	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,71 – 4,56 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 2,76 – 2,46 (m, 4H), 2,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H).
I-O-68	410,0	0,76	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,92 (s, 6H).

I-O-69	388,0	0,69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,11 – 5,07 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,76 (m, 2H), 2,45 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
I-O-70	382,0	0,67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,4, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,4, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H).
I-O-71	444,1	0,84	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,84 – 4,69 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,92 (s, 6H).
I-O-72	400,0	0,54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,49 (dt, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,72 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,06 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 2,99 (dd, J = 13,8, 6,7 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

I-O-73	360,0	0,56	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,32 (tt, $J = 6,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H).
I-O-74	388,2	0,62	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 9,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,37 (dt, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,49 (ddq, $J = 13,6, 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,35 (ddt, $J = 25,5, 11,3, 5,0$ Hz, 2H), 2,22 - 2,06 (m, 1H).
I-O-75	388,1	0,65	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 9,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,24 (td, $J = 5,1, 2,7$ Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 9,5, 4,7$ Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,01 (dd, $J = 10,3, 4,2$ Hz, 1H).
I-O-76	374,2	0,56	^1H NMR (500 MHz, Metanolo- d_4) δ 9,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,79 (q, $J = 4,4, 3,5$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 13,8, 4,7$ Hz, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 2H).

I-O-77	374,0	0,58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,17 – 5,10 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,90 (ddd, J = 10,8, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H).
I-O-78	400,0	0,6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,64 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,93 (ddd, J = 9,9, 6,7, 3,3 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (ddd, J = 10,0, 7,2, 3,5 Hz, 2H).
I-O-79	400,0	0,6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 5,04 (tt, J = 6,7, 4,7 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,27 (dd, J = 14,7, 6,8 Hz, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 4H).
I-O-80	388,0	0,56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,77 (tt, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 12,4, 9,0, 3,1 Hz, 2H), 1,98 (ddt, J = 12,9, 6,5, 3,6 Hz, 2H), 1,65 (dtt, J = 12,4, 9,2, 3,4 Hz, 2H).

I-O-81	388,2	0,62	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) δ 9,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,5 (dd, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,42 – 5,31 (m, 1H), 3,69 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 2,49 (ddq, J = 13,5, 8,8, 4,5 Hz, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 1H).
I-O-82	365,1	0,49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,20 – 9,01 (m, 2H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,56 – 5,38 (m, 1H), 4,66 (p, J = 6,5, 6,1 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H).
I-O-83	353,1	0,49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,11 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,59 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,61 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,49 (q, J = 5,2, 4,6 Hz, 2H).
I-O-84	393,1	0,52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,06 (dt, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,77 (tt, J = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H).
I-O-85	372,2	0,60	-----

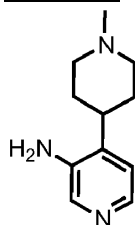
I-O-86	377,1	0,51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,12 (ddt, J = 6,7, 4,6, 2,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,90 (ddd, J = 10,9, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 2,12 (dtd, J = 14,0, 8,0, 6,2 Hz, 1H), 1,97 (dq _d , J = 13,4, 4,3, 2,0 Hz, 1H).
I-O-87	379,1	0,51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H).
I-O-88	345,0	1,16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,74 (9H, s), 6,79 (2H, s), 7,82-7,83 (1H, d), 8,45-8,46 (1H, d), 8,74-8,75 (1H, d), 9,53-9,54 (1H, dd), 9,68-9,69 (1H, d), 10,29 (1H, s).
I-O-89	404,1	2,23*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,99-2,15 (2H, m), 2,27-2,37 (2H, m), 2-76-2,79 (3H, m), 3,09-3,30 (2H, m), 3,46-3,57 (2H, m), 4,74 (1H, m), 6,78 (2H, br s), 8,36 (1H, d), 8,83-8,88 (1H, m), 9,45-9,54 (2H, m), 9,77 (1H, m) e 10.09 (1H, s) ppm rotameri osservati.

I-O-90	332,1	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,94 (d, J = 4,7 Hz, 3H).
I-O-91	446,1	2,06*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,85 (2H, m), 1,92-2,08 (4H, m), 2,67 (2H, m), 4,40 (2H, m), 4,49 (2H, m), 4,61 (1H, m), 6,77 (2H, br s), 8,30 (1H, m), 8,82 (1H, m), 9,47 (1H, s), 9,52 (1H, m) e 10,03 (1H, s) ppm Ossetao Ch non osservato.
I-O-92	345,0	1,76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,96 - 8,85 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,71 (tt, J = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J = 7,8, 5,9, 1,1 Hz, 2H), 4,79 (ddd, J = 7,9, 4,5, 1,0 Hz, 2H).

I tempi di ritenzione misurati usando il Metodo B di HPLC, descritto nel paragrafo Materiali e metodi sperimentali precedente, sono indicati con (*). Per tutti gli altri composti, il tempo di ritenzione è stato misurato usando il metodo A di HPLC.

Preparazione C-1: 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-

ammina



Passaggio 1: 4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-

3-nitro-piridina

A una soluzione di 4-cloro-3-nitro-piridina (350 mg,

2,208 mmol) in toluene (7,00 ml), etanolo (1,75 ml) e soluzione di carbonato di sodio (aq) (2,21 ml di 1 M, 2,21 mmol) è stato aggiunto 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina (985,3 mg, 4,416 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60,66 mg, 0,07 mmol) e trifenil fosfina (115,8 mg, 102,3 μl , 0,44 mmol). La miscela è stata agitata a 75 °C (reflusso) per 18 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione e il residuo è stato ripartito tra acqua (30 ml) e DCM (2x30 ml). Le sostanze organiche combinate sono state lavate con acqua (30 ml) e salamoia (30 ml), essiccate e fatte evaporare a secchezza a dare un olio marrone scuro che è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con etere di petrolio (A): etilacetato (B) (20-100% (B), 24 g, 30,0 CV, 35 ml/min) quindi etilacetato (A): metanolo (B) (0-10% (B)) a dare 4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-3-nitro-piridina come olio rosso (305 mg, 63%). MS (ES+) 220,1.

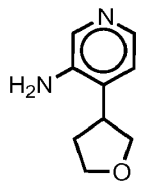
Passaggio 2: 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-ammina

A una soluzione di 4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-3-nitro-piridina (300 mg, 1,37 mmol) in metanolo (3,00 ml) è stato aggiunto Pd su C, (10%, umido,

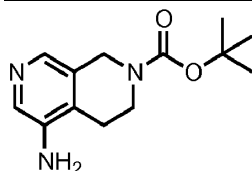
Degussa) (29,12 mg, 0,274 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente in atmosfera di idrogeno per 18 ore. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-ammina. MS (ES+) 192,1.

La seguente amminopiridina è stata sintetizzata secondo la Preparazione C-1:

4-(tetraidrofuran-3-il)piridin-3-ammina:



Preparazione C-2: terz-butil 5-ammino-3,4-diidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carbossilato



Passaggio 1: acido 7-terz-butossicarbonil-6,8-diidro-5H-2,7-naftiridin-4-carbossilico

A una soluzione di acido 5,6,7,8-tetraidro-2,7-naftiridin-4-carbossilico (acido cloridrico (2)) (1 g, 3,982 mmol) in una miscela di NaHCO₃ (1,673 g, 19,91 mmol) in acqua (20,00 ml) e diossano (20,00 ml), è stato aggiunto Boc₂O (869,1 mg, 914,8 µl, 3,982 mmol), e la miscela è stata agitata per tutta la notte a RT. La miscela di reazione è stata concen-

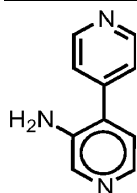
trata sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in miscela di etilacetato e acqua e il pH della fase acquosa è stato regolato a pH 4 usando una soluzione di bisolfato di sodio. Gli strati organico e acquoso sono stati separati, lo strato organico lavato con salsamoia, essiccato su MgSO_4 e concentrato a pressione ridotta a dare acido 7-terz-butossicarbonil-6,8-diidro-5H-2,7-naftiridin-4-carbossilico (440 mg, 40%). MS (ES+) 279,2.

Passaggio 2: terz-butil 5-ammino-3,4-diidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carbossilato

A una soluzione di acido 7-terz-butossicarbonil-6,8-diidro-5H-2,7-naftiridin-4-carbossilico (440 mg, 1,581 mmol) in NMP (6 ml) è stato aggiunto TEA (207,9 mg, 286,4 μl , 2,055 mmol) seguito da difenilfosforil azide (478,6 mg, 374,8 μl , 1,739 mmol) a rt in azoto. La reazione è stata riscaldata fino a 90 °C per 2 ore. A RT, la miscela di reazione è stata suddivisa tra soluzione satura acquosa di NaHCO_3 ed EtOAc. L'estratto organico combinato è stato lavato con salsamoia, essiccato su MgSO_4 e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice eluendo con 1-15% MeOH:DCM a dare terz-butil 5-ammino-3,4-diidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carbossilato. (397 mg, 100,7%). MS (2ES+)

501,2.

Preparazione C-3: [4,4'-bipiridin]-3-ammina



4-cloro-3-nitro-piridina (100 mg, 0,6307 mmol), acido 4-piridilboronico (77,52 mg, 0,6307 mmol), palladio; trifenilfosfano (36,45 mg, 0,03154 mmol), K_3PO_4 (946,0 μ l di 2 M, 1,892 mmol) in diossano (3 ml) sono stati scaldati a 130 °C per 30 minuti in microonde. La miscela è stata caricata su una colonna SCX, lavata con MeOH. Il prodotto è stato eluito con un 2M di NH_3 in MeOH. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in MeOH (20 ml), Pd/C 10% (42,04 mg, 0,3950 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata idrogenata (pallone di H_2) per tutta la notte. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare [4,4'-bipiridin]-3-ammina che è stata usata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 172,1.

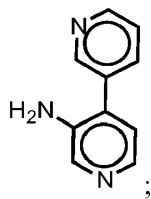
Preparazione C-4: 3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-ammina

Acido [3-(terz-butossicarbonilammino)-4-piridil] boronico (100 mg, 0,4201 mmol), palladio trifenilfosfano (48,55 mg, 0,04201 mmol), 4-bromo-3-metil-piridina

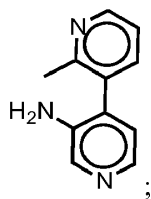
(113,9 mg, 0,5461 mmol), K_3PO_4 (630,0 μ l di 2 M, 1,260 mmol), in diossano (4,000 ml) è stato scaldato a 130 °C per 30 minuti in forno a microonde. La miscela di reazione è stata suddivisa tra acqua e Dcm. L'estratto organico combinato è stato essiccato e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in DCM (10 ml) ed è stato aggiunto TFA (2 ml). Dopo 1 ora la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato caricato su una colonna SCX, lavata con MeOH. Il prodotto è stato eluito con un 2M di NH_3 in MeOH, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare 3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-ammina che è stata usata nella reazione successiva senza ulteriore purificazione (90 mg). MS (ES+) 172,1.

Le seguenti amminopiridine sono state preparate usando le procedure simili alla Preparazione C-3 o Preparazione C-4:

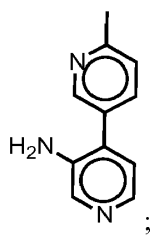
[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



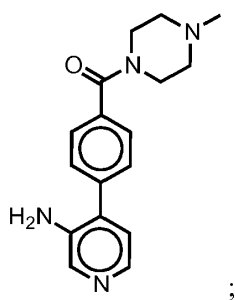
2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



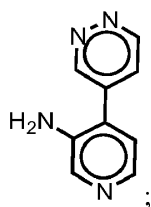
6-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



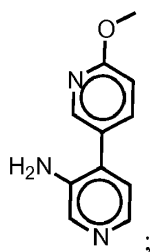
(4-(3-amminopiridin-4-il)fenil) (4-metilpiperazin-1-il)metanone:



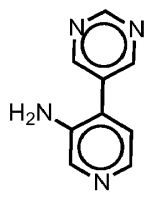
4-(piridazin-4-il)piridin-3-ammina:



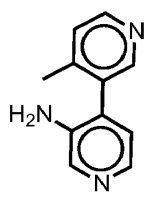
6-metossi-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



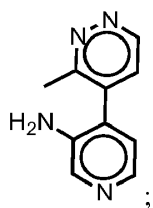
4-(pirimidin-5-il)piridin-3-ammina:



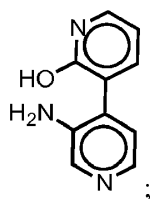
4-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



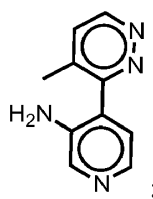
4-(3-metilpiridazin-4-il)piridin-3-ammina:



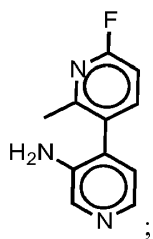
3'-ammino-[3,4'-bipiridin]-2-olo:



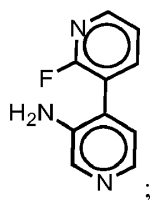
4-(4-metilipiridazin-3-il)piridin-3-ammina:



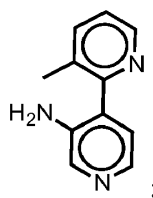
6-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



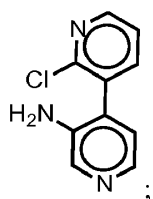
2-fluoro-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



3-metil-[2,4'-bipiridin]-3'-ammina:



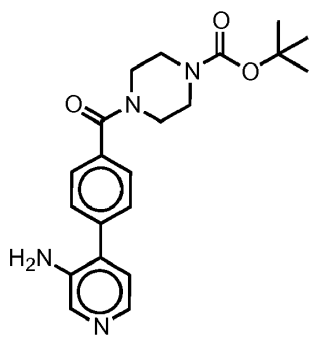
2-cloro-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



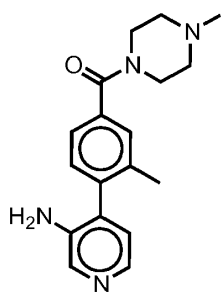
terz-butyl

4-(4-(3-amminopiridin-4-

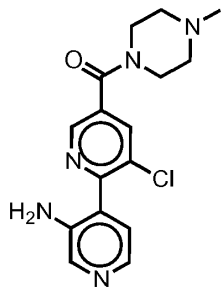
il)benzoil)piperazin-1-carbossilato:



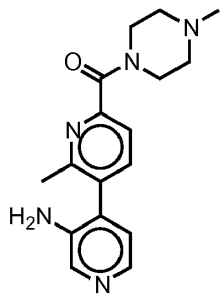
(4-(3-amminopiridin-4-il)-3-metilfenil) (4-metilpiperazin-1-il)metanone:



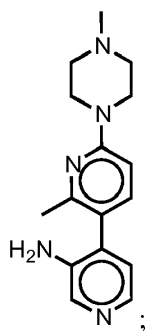
(3'-ammino-3-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il) (4-metilpiperazin-1-il)metanone:



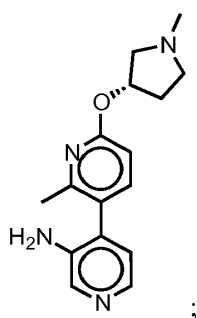
(3'-ammino-2-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il) (4-metilpiperazin-1-il)metanone:



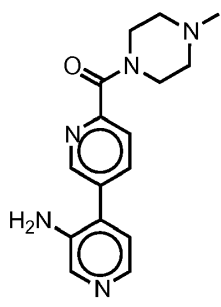
2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



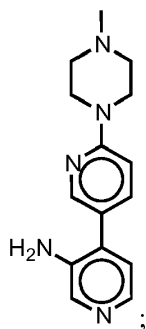
(S)-2-metil-6-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



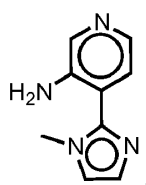
(3'-ammino-[3,4'-bipiridin]-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone:



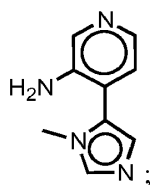
6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



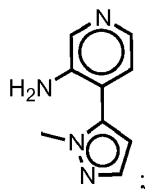
4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-ammina:



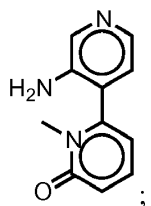
4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



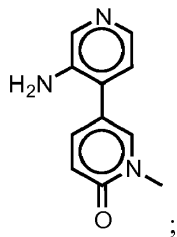
4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-ammina:



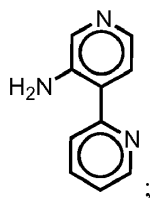
3'-ammino-1-metil-[2,4'-bipiridin]-6(1H)-one:



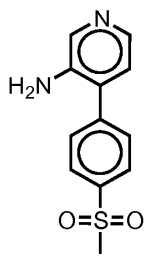
3'-ammino-1-metil-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-one:



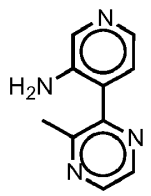
[2,4'-bipiridin]-3'-ammina:



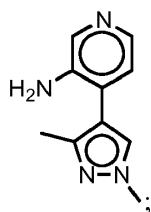
4-(4-(metilsolfonil)fenil)piridin-3-ammina:



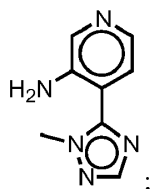
4-(3-metilpirazin-2-il)piridin-3-ammina:



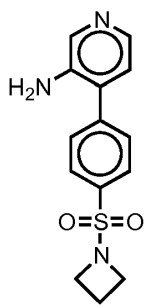
4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-ammina:



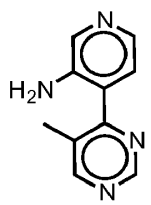
4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-3-ammina:



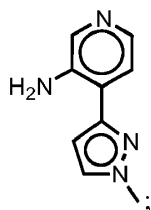
4-(4-(azetidin-1-il)solfonil)fenil)piridin-3-ammina:



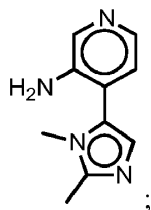
4-(5-metilpirimidin-4-il)piridin-3-ammina:



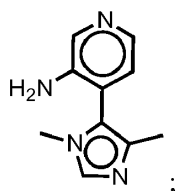
4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-ammina:



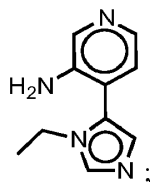
4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



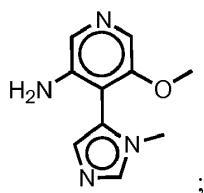
4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



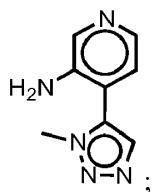
4-(1-etil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



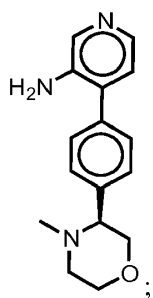
5-metossi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



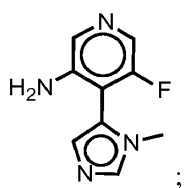
4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-ammina:



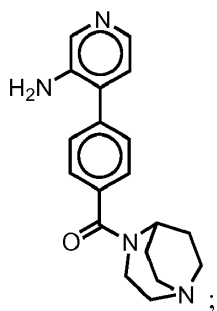
(S)-4-(4-(4-metilmorfolin-3-il)fenil)piridin-3-ammina:



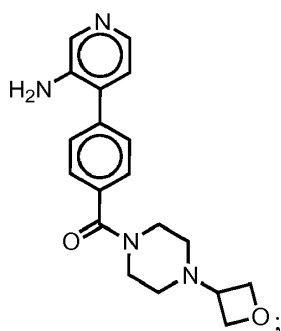
5-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-ammina:



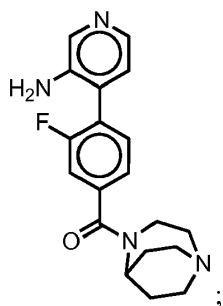
(4-(3-amminopiridin-4-il)fenil)(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-il)metanone:



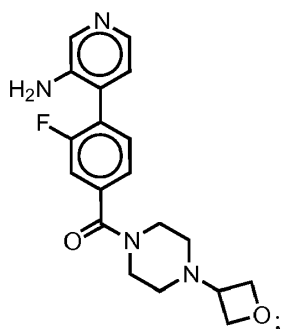
(4-(3-amminopiridin-4-il)fenil) (4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)metanone:



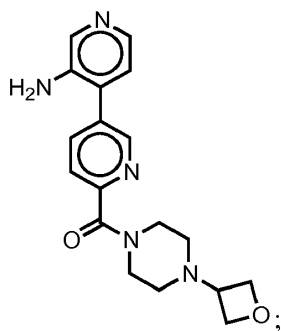
(4-(3-amminopiridin-4-il)-3-fluorofenil) (1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-il)metanone:



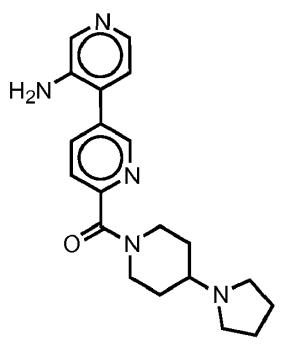
(4-(3-amminopiridin-4-il)-3-fluorofenil) (4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)metanone:



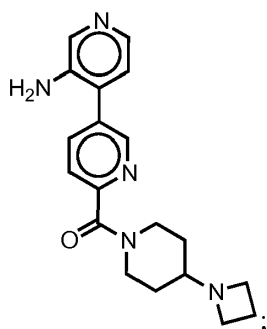
(3'-ammino-[3,4'-bipiridin]-6-il) (4-(ossetan-3-il)piperazin-1-il)metanone:



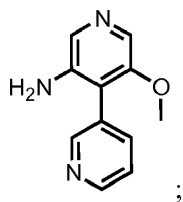
(3'-ammino-[3,4'-bipiridin]-6-il) (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanone:



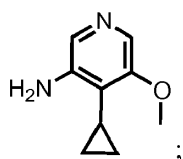
(3'-ammino-[3,4'-bipiridin]-6-il) (4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metanone:



5'-metossi-[3,4'-bipiridin]-3'-ammina:



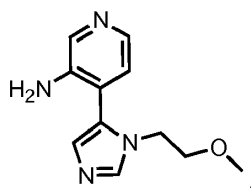
4-ciclopropil-5-metossipiridin-3-ammina:



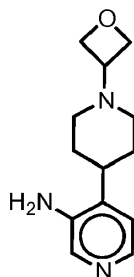
e

4-(1-(2-metossietil)-1H-imidazol-5-il)piridin-3-

ammina:



Preparazione C-5: 4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: terz-butil 3'-nitro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-carbossilato

4-cloro-3-nitro-piridina (1 g, 6,307 mmol), terz-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (2,145 g, 6,938 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (221,4 mg, 0,3154 mmol) in DME (20,00 ml) sono stati degassati usando 3 cicli di vuoto/azoto. Na_2CO_3 (9,460 ml di 2 M, 18,92 mmol) è stato aggiunto seguito da ulteriore degassaggio e la reazione è stata scaldata a 80 °C per 18 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con EtOAc/acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x 3). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (x1), essiccati (MgSO_4), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purifica-

to mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 120 g, eluendo con da 0 al 70% di EtOAc/etere di petrolio, caricato secco) per dare il prodotto terz-butil 3'-nitro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-carbossilato come solido giallo (884 mg, resa 46%). MS (ES Na+) 328,1.

Passaggio 2: 3'-nitro-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina

TFA (2 ml, 25,96 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di terz-butil 4-(3-nitro-4-piridil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (883 mg, 2,892 mmol) in DCM (10 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 25 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH₃ in miscele di MeOH/DCM e concentrato sotto vuoto a dare 3'-nitro-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridin come olio arancio (523 mg, resa 88%). MS (ES+) 206,1.

Passaggio 3: 3'-nitro-1-(ossetan-3-il)-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina

Triacetossiboroidruro di sodio (ione sodio (1)) (1,189 g, 5,608 mmol) è stato aggiunto in porzioni a

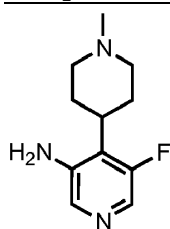
una soluzione agitata di 3-nitro-4-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)piridina (523 mg, 2,549 mmol) e 3-ossetanone (312,2 mg, 277,8 µl, 4,333 mmol) in TF (10 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto. La reazione è stata fatta intiepidire fino a temperatura ambiente e agitata per 16 ore. MeOH (2 ml) è stato aggiunto goccia a goccia e la miscela agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato ripartito tra acqua ed EtOAc. Il pH dello strato acquoso è stato regolato a pH 7-8 mediante addizione di NH₄OH e gli strati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x3) e gli estratti organici combinati lavati con sabbia (x1), essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto a dare 3'-nitro-1-(ossetan-3-il)-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina come olio rosso (615 mg, resa 92%). MS (ES+) 262,1.

Passaggio 4: 4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il) piridin-3-ammina

Pd su C, umido, Degussa (240 mg, 0,2255 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di 3-nitro-4-[1-(ossetan-3-il)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]piridina (614 mg, 2,350 mmol) in EtOAc (20 ml) / EtOH (20 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. Il

catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso un cuscinetto di Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare 4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-ammina come solido giallo pallido (518 mg, resa 95%). MS (ES+) 234,2.

Preparazione C-6: 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: 3'-cloro-5'-fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina

3-cloro-5-fluoro-4-iodo-piridina (500 mg, 1,942 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossa borolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina (476,6 mg, 2,136 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (68,15 mg, 0,09710 mmol) in DME (10,00 ml) sono stati degassati usando 3 cicli di vuoto/azoto. Na_2CO_3 (2,913 ml di 2 M, 5,826 mmol) è stato aggiunto seguito da ulteriore degassaggio e la reazione è stata scaldata a 80 °C per 18 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con EtOAc/acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x 3). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (x1), essiccati (MgSO_4), filtrati e

concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 10 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH_3 in miscele di MeOH/DCM e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% di MeOH/DCM + 1% di NH_4OH , caricato in DCM) per dare 3'-cloro-5'-fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina come solido rosso (378 mg, resa 86%). MS (ES+) 227,1.

Passaggio 2: terz-butil (5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il) carbam-
mato

3-cloro-5-fluoro-4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)piridina (377 mg, 1,663 mmol), terz-butil carbamato (974,1 mg, 8,315 mmol), terz-butoossido di sodio (815,1 mg, 8,481 mmol), pre-catalizzatore BrettPhos (66,25 mg, 0,08315 mmol) e BrettPhos (44,63 mg, 0,08315 mmol) sono stati posti in una provetta sigillabile e degassati mediante cicli di vuoto/azoto (x5). Diossano secco (10 ml) è stato aggiunto e la miscela risultante è stata posta in un blocco preriscaldato a 100 °C e agitato a questa temperatura per 16 ore. Ulteriori porzioni di pre-catalizzatore

BrettPhos (66,25 mg, 0,08315 mmol) e BrettPhos (44,63 mg, 0,08315 mmol) sono state aggiunte e la reazione scaldata a 100 °C per 8 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e sottoposta a quenching con NH₄Cl saturo. La miscela è stata fatta passare attraverso una cartuccia di celite preumettata (EtOAc) (2,5 g). La cartuccia è stata lavata con EtOAc/NH₄Cl saturo e gli strati del filtrato separati. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x3) e gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (x1), essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% di soluzioni di MeOH/DCM, caricato in DCM) per dare il prodotto *terz*-butil(5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbammato. MS (ES+) 308,2.

Passaggio 3: 5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-ammina

TFA (2 ml, 25,96 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di *terz*-butil N-[5-fluoro-4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-3-piridil] carbammato (483 mg, 1,571 mmol) in DCM (10 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso

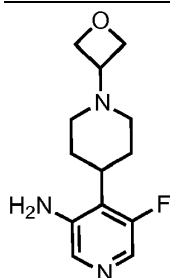
azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 10 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH_3 in miscele di MeOH/DCM e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 40 g, eluendo con da 0 al 10% di MeOH/DCM + 1% di NH_4OH , caricato in DCM) per dare 5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-ammina come solido bianco sporco (61 mg, resa 19% in 2 passaggi). MS (ES+) 208,1.

Passaggio 4: 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il) piridin-3-ammina

Pd su C, umido, Degussa (25 mg, 0,1175 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di 5-fluoro-4-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)piridin-3-ammina (61 mg, 0,2943 mmol) in EtOAc (5 ml) / EtOH (5 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. Una ulteriore porzione di Pd su C, umido, Degussa (25 mg, 0,1175 mmol) è stata aggiunta e la reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso un cu-

scinetto di Celite e il filtrato è stato concentrato a dare 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-ammina come solido bianco sporco (58 g, resa 95%). MS (ES+) 210,1.

Preparazione C-7: 5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-ammina



Passaggio 1: terz-butil 3'-cloro-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-carbossilato

3-cloro-5-fluoro-4-iodo-piridina (750 mg, 2,913 mmol), terz-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (990,7 mg, 3,204 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (102,2 mg, 0,1456 mmol) in DME (15 ml) sono stati degassati usando 3 cicli di vuoto/azoto. Na_2CO_3 (4,370 ml di 2 M, 8,739 mmol) è stato aggiunto seguito da ulteriore degassaggio e la reazione è stata scaldata a 90 °C per 2 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con EtOAc/acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x 3). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (x1), essiccati

(MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 80 g, eluendo con da 0 al 20% di soluzioni di EtOAc/etere di petrolio, caricato in DCM) per dare il prodotto terz-butil 3'-cloro-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-carbossilato come solido bianco sporco (708 mg, resa 78%). MS (ES+) 313,1.

Passaggio 2: 3'-cloro-5'-fluoro-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina

TFA (2 ml, 25,96 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di terz-butil 4-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (708 mg, 2,264 mmol) in DCM (10 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 10 g e lavato con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH₃ in miscele di MeOH/DCM e concentrato sotto vuoto a dare 3'-cloro-5'-fluoro-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina come solido bianco sporco (468 mg, resa 97%). MS (ES+) 213,1.

Passaggio 3: 3'-cloro-5'-fluoro-1-(ossetan-3-il)-

1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina

Triacetossiboroidraro di sodio (ione sodio (1)) (1,026 g, 4,842 mmol) è stato aggiunto in porzioni a una soluzione agitata di 3-cloro-5-fluoro-4-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)piridina (468 mg, 2,201 mmol) e 3-ossetanone (269,7 mg, 239,9 µl, 3,742 mmol) in TF (10 ml) a 0 °C in atmosfera di azoto. La reazione è stata lasciata intiepidire fino a temperatura ambiente per 16 ore. MeOH (2 ml) è stato aggiunto goccia a goccia e la miscela agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela è stata concentrata sotto vuoto e ripartita tra acqua ed EtOAc. Il pH dello strato acquoso è stato regolato a pH 7-8 mediante addizione di NH₄OH e gli strati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x3) e gli estratti organici combinati lavati con salamoia (x1), essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto a dare 3'-cloro-5'-fluoro-1-(ossetan-3-il)-1,2,3,6-tetraidro-4,4'-bipiridina come solido bianco (573 mg, resa 97%). MS (ES+) 269,1.

Passaggio 4: terz-butil (5-fluoro-1'-(ossetan-3-il)-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbammato

3-cloro-5-fluoro-4-(1-ossetan-3-il)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]piridina (572 mg, 2,129 mmol), terz-

butil carbammato (1,246 mg, 10,64 mmol), terz-butossido di sodio (1,044 mg, 10,86 mmol), precatalizzatore BrettPhos (84,78 mg, 0,1064 mmol) e BrettPhos (57,11 mg, 0,1064 mmol) sono stati posti in una provetta sigillabile e degassati mediante cicli di vuoto/azoto (x5). Diossano secco (10 ml) è stato aggiunto e la miscela risultante è stata posta in un blocco pre-riscaldato a 100 °C e agitato a questa temperatura per 16 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e sottoposta a quenching con NH₄Cl saturo. La miscela è stata fatta passare attraverso una cartuccia di celite preumettata (EtOAc) (2,5 g). La cartuccia è stata lavata con EtOAc/NH₄Cl saturo e gli strati del filtrato separati. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (x3) e gli estratti organici combinati sono stati essiccati (Na₂SO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (ISCO Companion, colonna da 80 g, eluendo con da 0 al 100% di soluzioni di EtOAc/etere di petrolio, caricato in DCM) per dare il prodotto terzbutil (5-fluoro-1'-(ossetan-3-il)-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbammato come solido giallo pallido (180 mg, resa 24%). Isolare anche 197 mg di una miscela di SM e prodotto. MS (ES+)

350,2.

Passaggio 5: terz-butil (5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)carbammato

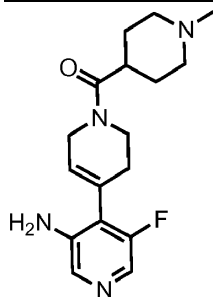
Pd su C, umido, Degussa (70 mg, 0,06578 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di terz-butil N-[5-fluoro-4-[1-(ossetan-3-il)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-3-piridil]carbammato (180 mg, 0,5152 mmol) in EtOAc (5 ml) / EtOH (5 ml). La reazione è stata posta in atmosfera di idrogeno ed è stata agitata a temperatura ambiente per 46 ore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso un cuscinetto di Celite e il filtrato è stato concentrato a dare terz-butil (5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)carbammato come solido bianco sporco (175 g, resa 97%). MS (ES+) 352,2.

Passaggio 6: 5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-ammina

TFA (1 ml, 12,98 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di terz-butil N-[5-fluoro-4-[1-(ossetan-3-il)-4-piperidil]-3-piridil]carbammato (174 mg, 0,4951 mmol) in DCM (5 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Il solvente è stato rimosso sottovuoto e il residuo reso azeotropo con DCM (x 2) ed etere (x 2). Il residuo è stato fatto passare attraverso una cartuccia SCX-2 da 5 g e lava-

to con miscele di MeOH/DCM. Il prodotto è stato eluito mediante lavaggio della cartuccia con 2 M di NH_3 in miscele di MeOH/DCM e concentrato sotto vuoto a dare 5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il) piridin-3-ammina come olio giallo (109 mg, resa 88%). MS (ES+) 252,1.

Preparazione C-8: (3'-ammino-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone



Passaggio 1: (3'-cloro-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone

A una soluzione di 3-cloro-5-fluoro-4-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)piridina (540 mg, 2,539 mmol) (preparata secondo i metodi simili a quelli illustrati nel passaggio 1 e passaggio 2 della Preparazione C-7) in NMP (5 ml) è stato aggiunto TBTU (1,223 g, 3,809 mmol), acido 1-metilpiperidin-4-carbossilico (acido cloridrico (1)) (547,4 mg, 3,047 mmol) e DIPEA (656,3 mg, 884,5 μl , 5,078 mmol) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata assorbita su una cartuccia

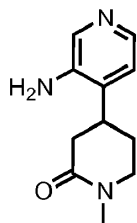
SCX-2 (10 g) pre-umettata (metanolo, 20 ml) e irrigata con DCM/metanolo (1:1, 2 ml) e poi i componenti basici eluiti con 2 M di ammoniaca in metanolo (2x20 ml). L'eluente basico è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare un olio arancio pallido (744 mg). Il residuo è stato triturato in DCM (2 ml) e un solido bianco è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM (A): DCM/metanolo/NH₄OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40 g, 20,0 CV, 40 ml/min) a dare (3'-cloro-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metil piperidin-4-il)metanone come olio arancio pallido (410 mg, 48%). MS (ES+) 338,5.

Passaggio 2: (3'-ammino-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone
[4-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-(1-metil-4-piperidil)metanone (400 mg, 1,184 mmol), terz-butyl carbammato (693,5 mg, 5,920 mmol), terz-butoossido di sodio (63,55 mg, 0,1184 mmol), pre-catalizzatore BrettPhos (94,34 mg, 0,1184 mmol) e terz-butoossido di sodio (580,3 mg, 6,038 mmol) sono stati aggiunti a una provetta di Schlenk in atmosfera di azoto. La miscela solida è stata degassata mediante cicli di vuoto/azoto (x5) quindi è

stato aggiunto toluene anidro (8,000 ml) e la miscela risultante è stata posta in un blocco pre-riscaldato a 100 °C ed è stata agitata per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, sottoposta a quenching con soluzione di NH₄Cl satura a ripartita tra DCM/MeOH (9:1, 2x50 ml) e acqua (50 ml). Gli organici combinati sono stati lavati con sabbia (50 ml), essiccati e concentrati sotto vuoto a dare un olio arancio pallido (456 g). Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM (A): DCM/MeOH/NH₄ OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40 g, 20,0 CV, 40 ml/min) a dare (3'-ammino-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone (200 mg). È stato disciolto in DCM (2,000 ml) e TFA (1,0 ml) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato caricato su una cartuccia SCX-2 (5 g) pre-umettata (DCM/metanolo(1:1), 10 ml) e irrigata con DCM/metanolo (1:1, 25 ml) e poi i componenti base eluiti con 2 M di ammoniaca in metanolo (20 ml). L'eluente basico è stato fatto evaporare fino a secchezza per dare un olio giallo pallido (325 mg) che è stato purificato mediante cromatografia su gel di si-

lice eluendo con DCM (A): DCM/metanolo/ NH_4OH (90:10:1, (B)) (50-100% (B), 2 4 g, 20,0 CV, 35 ml/min) per dare (3'-ammino-5'-fluoro-5,6-diidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il) metanonecome olio incolore (55 mg, 12%). MS (ES+) 319,2.

Preparazione C-9: 4-(3-amminopiridin-4-il)-1-metilpiperidin-2-one



Passaggio 1: terz-butyl (1'-metil-2'-osso-1',2'-diidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbammato

A una sospensione di acido [3-(terz-butossi carbonilammino)-4-piridil]boronico (200 mg, 0,8402 mmol), 4-bromo-1-metil-piridin-2-one (158,0 mg, 0,8402 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48,55 mg, 0,04201 mmol) in diossano (2 ml) è stato aggiunto Na_2CO_3 (840,0 μl di 2 M, 1,680 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata attraverso una cartuccia di celite (2,5 g) preumettata (metanolo, 5 ml) e lavata con metanolo (35 ml). Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare un olio marrone pallido (500 mg). Il residuo è stato ripartito tra DCM (2x30 ml) e so-

luzione satura di bicarbonato di sodio (30 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati (cartuccia per separazione di fase) e concentrati sotto vuoto a dare un olio arancio (280 mg). Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su ISCO Companion eluendo con DCM (A): DCM/metanolo/NH₄OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 12 g, 16,0 CV, 30 ml/min) a dare terz-butil (1'-metil-2'-osso-1',2'-diidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbammato come olio giallo pallido (121 mg, 48%). MS (ES+) 302,1.

Passaggio 2: terz-butil (4-(1-metil-2-ossopiperidin-4-il)piridin-3-il)carbammato

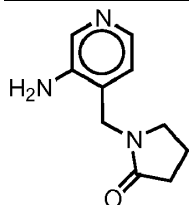
Una soluzione di 0,05 M di terz-butil N-[4-(1-metil-2-osso-4-piridil)-3-piridil]carbammato (120 mg, 0,3982 mmol) in etanolo (8 ml) è stata fatta passare attraverso una CatCart nPd/C nell'H-cube con una portata di 0,5 ml/min a 50 °C e 50 bar. La procedura è stata ripetuta altre 3 volte. La soluzione di prodotto è stata concentrata sotto vuoto a dare terz-butil (4-(1-metil-2-ossopiperidin-4-il)piridin-3-il)carbammato come olio incolore (74 mg, 61%). MS (ES+) 306,1.

Passaggio 3: 4-(3-amminopiridin-4-il)-1-metil piperidin-2-one

TFA (0.75 ml, 9,735 mmol) è stato aggiunto a una so-

luzione di terz-butil N-[4-(1-metil-2-osso-4-piperidil)-3-piridil]carbammato (74 mg, 0,2423 mmol) in DCM (2 ml) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata assorbita su una cartuccia SCX-2 (2 g) preumettata (metanolo/DCM (1:1), 2 ml) e irrigata con DCM/metanolo (1:1, 20 ml) e poi i componenti basici eluiti con 2 M di ammoniaca in metanolo (20 ml). L'eluente di base è stato fatto evaporare fino a secchezza a dare 4-(3-amminopiridin-4-il)-1-metilpiperidin-2-one come olio giallo pallido (50 mg, 97%). MS (ES+) 206,1.

Preparazione C-10: 1-((3-amminopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-one



Passaggio 1: 1-((3-bromopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-one

Soluzione A: Idruro di sodio (141,5 mg, 3,537 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di pirrolidin-2-one (316,1 mg, 282,2 µl, 3,714 mmol) in TF (5 ml) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti.

Soluzione B: A una soluzione di (3-bromo-4-piridil)metanolo (665 mg, 3,537 mmol) in DCM (20 ml)

a 0 °C è stata aggiunta trietilammina (0,467 ml, 3,351 mmol) e metansolfonil cloruro (0,287 ml, 3,708 mmol) e la soluzione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente e agitata per 1 ora.

La Soluzione B è stata aggiunta alla Soluzione A e la miscela è stata agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata suddivisa tra acqua ed EtOAc. L'estratto organico combinato è stato lavato con sabbia, essiccato (MgSO₄) e concentrato sotto vuoto (a RT) a dare un olio che è stato purificato mediante cromatografia su silice (eluendo con 2-4% di MeOH in EtOAc) a dare 1-((3-bromopiridin-4-il)metil) pirrolidin-2-one come olio giallo. MS (ES+) 211,0.

Passaggio 2: 1-((3-amminopiridin-4-il)metil) pirrolidin-2-one

Preparato secondo la procedura simile al Passaggio 3 della Preparazione N-14. MS (ES+) 192,0.

Le seguenti ammidi sono state formate usando una procedura simile all'Esempio 1 o Esempio 3a:

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-1);

2-ammino-6-cloro-N-(4-metilpiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-2);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-metilpiridin-3-

il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-3);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-metilpiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-4);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-fenilpiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-5);

2-ammino-6-(cianometil)-N-(4-fenilpiridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-6);

2-ammino-6-fluoro-N-(5,6,7,8-tetraidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-7);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-10);

2-ammino-6-cloro-N-(4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-11);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-1'-(ossetan-3-il)-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-12);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(1-(ossetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-13);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-

il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-14);

N-([3,4'-bipiridin]-3'-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-15);
2-ammino-6-fluoro-N-(6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-19);

2-ammino-6-fluoro-N-(2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-20)

2-ammino-6-fluoro-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-21);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-22);

2-ammino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-(1-metil piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-23);

N-([4,4'-bipiridin]-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-24);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-25);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(piridazin-4-il)piridin-3-

il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-26);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-metossi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-27);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-28);

2-ammino-6-fluoro-N-(3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide I-C-29);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-30);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metilpiridazin-4-il) piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-31);

2-ammino-6-fluoro-N-(2-idrossi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-32);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiridazin-3-il) piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-33);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-34);

2-ammino-6-fluoro-N-(2-fluoro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-35);

2-ammino-6-fluoro-N-(3-metil-[2,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-36);

2-ammino-N-(2-cloro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-37);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-1'-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-1',2',3',6'-tetraidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-38);

2-ammino-6-fluoro-N-(2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-39);

2-ammino-6-fluoro-N-(2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-40);

(R)-2-ammino-6-fluoro-N-(2-metil-6-((1-metilpirrolidin-3-il)ossi)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-41);

2-ammino-N-(4-ciclopropilpiridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

(Composto I-C-42);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-

pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-43);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(piperazin-1-

carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-

pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-44);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-

pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-45);

2-ammino-N-(3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[2,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-

pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-46); e

2-ammino-N-(4-(1-(ciclopropilsolfonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-

3-carbossammide (Composto I-C-47);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-carbonil)

fenil)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-48);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-

pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-49);

N-(4-(4-(1,4-diazabicciclo-[3.2.2]-nonan-4-carbonil)-

2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-ammino-6-fluoro pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-

50);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(2-fluoro-4-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-51);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-(4-(ossetan-3-il)piperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-52);

2-ammino-6-fluoro-N-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-53);

2-ammino-N-(6-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-54);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-55);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-56);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-57);

2-ammino-6-fluoro-N-(1-metil-6-osso-1,6-diidro-[2,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-58);

2-ammino-6-fluoro-N-(1-metil-6-osso-1,6-diidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-59);

N-([2,4'-bipiridin]-3'-il)-2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-60);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(metilsolfonol)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-61);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(3-metilpirazin-2-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-62);

2-ammino-N-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-63);

2-ammino-N-(4-(4-(azetidin-1-ilsolfonil)fenil)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-64);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-65);

(S)-2-ammino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metilmorfolin-3-il)fenil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-66);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(5-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-

carbossammide (Composto I-C-67);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-68);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-72);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-2-ossopiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-73);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(tetraidrofuran-3-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-75);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-((2-ossopirrolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-76);

2-ammino-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-77);

2-ammino-N-(4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-78);

2-ammino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-79);

2-ammino-N-(4-(1-etil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-
6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-C-80);

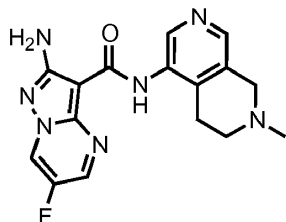
2-ammino-6-fluoro-N-(5-metossi-4-(1-metil-1H-
imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-81);

2-ammino-6-fluoro-N-(5'-metossi-[3,4'-bipiridin]-3'-
il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Compo-
sto I-C-82);

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(2-metossietil)-1H-
imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-83); e

2-ammino-N-(4-ciclopropil-5-metossipiridin-3-il)-6-
fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide
(Composto I-C-84).

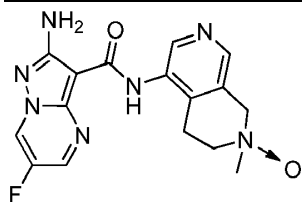
Esempio 15: 2-ammino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-
tetraidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-8)



Terz-butil 5-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-
pirimidin-3-carbossammido)-3,4-diidro-2,7-naftiridin-
2(1H)-carbossilato è stato disciolto il MeOH (8 ml).
Acido acetico (91,88 mg, 87,01 µl, 1,530 mmol), for-

maldeide (soluzione in acqua al 37%, 99,33 mg, 91,13 μ l, 1,224 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (324,3 mg, 1,530 mmol) sono stati aggiunti in sequenza e la miscela è stata agitata per 1 ora a RT. La miscela di reazione è stata suddivisa tra soluzione satura acquosa di NaHCO_3 e Dcm. L'insolubile è stato rimosso per filtrazione e l'estratto organico combinato è stato essiccato e concentrato sotto vuoto. L'insolubile e il residuo sono stati combinati e unificati mediante fractionlynx a dare 2-ammino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-tetraidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide. MS (ES+) 342,2.

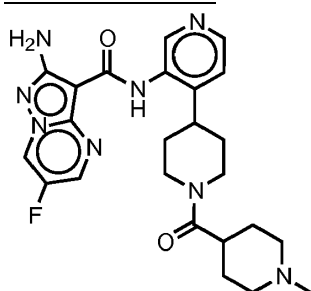
Esempio 16: 5-(2-ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-2-metil-1,2,3,4-tetraidro-2,7-naftiridin-2-ossido (Composto I-C-9)



A 2-ammino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-tetraidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (12 mg, 0,03516 mmol) in DCM (2 ml) è stato aggiunto mCPBA (5,764 mg, 0,03340 mmol) e la miscela è stata agitata a RT per 2 ore prima che il solvente fosse rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante fractionlynx a dare 5-(2-

ammino-6-fluoropirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammido)-2-metil-1,2,3,4-tetraidro-2,7-naftiridin-2-ossido. MS (ES+) 358,2.

Esempio 17: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metil piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-16)



Passaggio 1: 2-ammino-6 fluoro-N-(4-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

A una soluzione di terz-butil 4-[3-[(2-ammino-6-fluoro-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)ammino]-4-piridil]piperidin-1-carbossilato (555 mg, 1,218 mmol) (preparato usando una procedura simile all'esempio 2) in MeOH (2,135 ml) e DCM (2,135 ml) è stato aggiunto TFA (6,2 g, 4,2 ml, 54 mmol) e la soluzione risultante agitata a rt per 96 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sottovuoto e assorbita in metanolo e DCM e fatta passare attraverso una cartuccia SCX da 25 g irrigata con metanolo (3 volumi colonna) seguito da 2M di ammoniaca in metano-

lo (3 volumi colonna) per eluire il prodotto. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per lasciare 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido giallo che è stato usato direttamente nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS (ES+) 356,1.

Passaggio 2: 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metil piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide

TBTU (154,5 mg, 0,4812 mmol) e DIPEA (82,92 mg, 111,8 µl, 0,6416 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di 2-ammino-6-fluoro-N-[4-(4-piperidil)-3-piridil]pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (114 mg, 0,3208 mmol) e acido 1-metilpiperidin-4-carbossilico (acido cloridrico (1)) (69,16 mg, 0,3850 mmol) in NMP (2,280 ml) e la soluzione risultante agitata a RT per 2 ore. Passata attraverso una cartuccia SCX irrigando il prodotto desiderato con 2M di ammoniaca in metanolo e il filtrato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante fractionlynx HPLC e le frazioni di prodotto combinate e crioessiccate per lasciare 2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metil piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il) pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide come solido cri-

stallino giallo. MS (ES+) 481,3.

I seguenti composti sono stati formati usando una procedura simile all'Esempio 17:

2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-17); e
2-ammino-6-fluoro-N-(4-(1-(chinoclidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-18).

Esempio 18: 2-ammino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (Composto I-C-74)

NaH (3,958 mg, 0,09894 mmol) è stato aggiunto a una sospensione di 2-ammino-6-fluoro-N-(1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (28 mg, 0,08995 mmol) (sintetizzata secondo una procedura simile all'Esempio 1 o Esempio 3a) e MeI (11,49 mg, 5,039 µl, 0,08096 mmol) in DMF (3 ml) in N₂. La sospensione è stata agitata a RT per 5 ore prima di aggiungere acqua (2 gocce). La miscela grezza è stata purificata mediante Fractionlynx HPLC. Frazioni pure sono state liofilizzate a dare 2-ammino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-4-il)pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-carbossammide (5 mg, 16%). MS (ES+) 326,1.

Dati analitici dei composti

N. com- posto	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR
I-C-1	370,2	0,57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,49 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,93 (dt, J = 12,0, 2,9 Hz, 2H), 2,81 (tq, J = 7,4, 3,8, 3,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (td, J = 11,7, 2,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H).
I-C-2	303,1	0,94	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).
I-C-3	308,1	0,58	-----
I-C-4	287,1	0,62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).
I-C-5	349,0	2,48*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,53-7,5 (2H, m), 7,67-7,73 (3H, m), 7,87 (1H, s), 8,45-8,46 (1H, d), 7,61-8,62 (1H, d), 9,96 91H, s), 10,28 (1H, s).
I-C-6	370,0	0,74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,97 - 8,93 (m, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,06 (s, 2H).

I-C-7	328,1	0,49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,85 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H).
I-C-8	342,2	0,58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,59 – 9,47 (m, 2H), 9,24 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,74 – 4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 3,91 – 3,71 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,12–3,03 (m, 1H), 3,00 (s, 3H).
I-C-9	358,2	0,38	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,50 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,75 – 6,67 (m, 3H), 4,77 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,73 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 3,61–3,49 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,02–2,90 (m, 1H). Singoletto di metile nascosto sotto picco di acqua.
I-C-10	412,2	1,78*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,55 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,89–4,71 (m, 4H), 4,51 (s, 1H), 3,59 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,37 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,84 (m, 2H), 2,17 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,97 (q, J = 13,2 Hz, 2H).

I-C-11	428,1	1,95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,79 (p, J = 8,0 Hz, 4H), 4,51 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,98 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,95 (q, J = 10,6, 8,2 Hz, 2H).
I-C-12	428,2	1,99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 - 9,52 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,79 (s, 4H), 4,40 - 3,35 (m molto ampio, 7H).
I-C-13	430,2	1,82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,51 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,09 - 2,91 (m, 1H), 2,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,11 (q, J = 13,0, 12,4 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 12,3 Hz, 2H).
I-C-14	388,2	1,82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,56 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,03 (q, J = 12,0, 11,5 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,26 (q, J = 13,8, 12,8 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 13,7 Hz, 2H).

I-C-15	350,0	1,84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,8 (2H, br s), 7,68–7,69 (1H, d), 7,75–7,77 (1H, dd), 8,14–8,16 (1H, dd), 8,21–8,22 (1H, d), 8,56–8,57 (1H, dd), 8,82–8,83 (1H, d), 8,87–8,88 (1H, d), 9,41–9,42 (1H, d), 9,67 (1H, s), 9,77 (1H, s).
I-C-16	481,3	1,80*	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 1,42–1,65 (6H, m), 1,91 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,29 (3H, br s), 2,64–2,71 (2H, m), 2,89 (2H, m), 3,12–3,21 (3H, m), 4,09 (1H, m), 4,63 (1H, m), 6,72 (2H, br s), 7,34 (1H, d, J = 5 Hz), 8,29 (1H, d, J = 5 Hz), 8,93 (1H, m), 9,28 (1H, s), 9,51 (1H, dd) e 9,62 (1H, s) ppm.
I-C-17	482,2	1,85*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,67–1,75 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,01–3,22 (7H, m), 3,41 (2H, m), 3,69 (2H, m), 3,86 (2H, m), 6,77 (2H, br s), 7,65 (1H, d, J = 5 Hz), 8,47 (1H, d), 8,95 (1H, d), 9,49 (1H, s), 9,55 (1H, m), 9,83 (1H, s) e 9,95 (1H, br s) ppm.
I-C-18	493,2	1,69*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,50–1,59 (2H, m), 1,73 (6H, m), 1,87 (2H, m), 2,76 (6H, m), 2,93 (2H, m), 3,15 (1H, m), 4,61 (2H, m), 6,72 (2H, br s), 7,34 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,93 (1H, d), 9,26 (1H, s), 9,50 (1H, dd) e 9,62 (1H, s) ppm.

I-C-19	476,0	1,74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 2,87 (s, 3H).
I-C-20	364,0	1,92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 0H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 0H), 9,35 (s, 0H), 8,86 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 0H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 0H), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 0H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 0H), 7,68 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 0H), 7,63 (d, J = 5,1 Hz, 0H), 2,35 (s, 1H).
I-C-21	448,0	1,94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,47 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).
I-C-22	364,0	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,44 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

I-C-23	419,1	2,01*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,86 (6H, s), 1,90 – 2,00 (2H, brm), 2,07 (2H, d), 2,79 (3H, s), 3,0–3,1 (1H, m), 3,52 (2H, br s), 6,63 (2H, s), 7,32 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,09 (2H, d), 9,51 (1H, s).
I-C-24	350,0	1,80*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,43 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,91 – 8,86 (m, 2H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H).
I-C-25	475,0	1,99*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,0 to 4,0 (m, 6H), 2,86 (s, 3H).
I-C-26	351,0	1,47*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,48 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 9,44 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,3, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H).
I-C-27	380,0	2,23*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

I-C-28	351,0	1,58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H).
I-C-29	364,0	1,95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,41 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 6,70 (bs, 1h), 2,12 (s, 3H).
I-C-30	364,0	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,41 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,19 (d, J = 0,7 Hz, 3H).
I-C-31	365,0	1,58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,41 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).
I-C-32	366,0	1,53*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,43 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,43 (t, J = 6,6 Hz, 1H).

I-C-33	365,0	1,58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 2,21 (d, J = 0,8 Hz, 3H).
I-C-34	382,0	2,24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,44 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).
I-C-35	368,0	2,03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,43 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (ddd, J = 4,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 9,6, 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 7,1, 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H).
I-C-36	364,0	2,03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,77 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 7,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).
I-C-37	384,0	2,08*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

I-C-38	497,2	2,02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,32 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,08 (dt, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,90 (s, 4H).
I-C-39	490,0	1,89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,39 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,33 (d, J = 118,2 Hz, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
I-C-40	462,0	2,33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,63 (d, J = 33,6 Hz, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
I-C-41	463,0	2,35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,41 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,86 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 2,73 (td, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,41 (td, J = 7,9, 6,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 0H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 1H).

I-C-42	313,0	2,22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 – 8,40 (m, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,18 (tt, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 2H), 1,01 – 0,94 (m, 2H).
I-C-43	493,0	2,22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,22 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,74 (s, 4H), 2,48 (s, 3H).
I-C-44	461,0	1,79*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,37 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,41 – 8,38 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,73 (d, J = 55,4 Hz, 4H).
I-C-45	489,0	2,16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,34 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,7, 0,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,73 (bs, 2H), 3,42 (bs, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).
I-C-46	510,0	2,00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,41 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,86 (s, 3H).

I-C-47	460,1	2,13*	¹ H NMR (500 MHz, metanol-d ₄) δ 1,09-1,15 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,15-2,17 (2H, m), 2,64-2,69 (1H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,31-3,34 (1H, mascherato), 4,03-4,06 (2H, m), 7,94-7,95 (1H, d), 8,50-8,51 (1H, d), 8,78 (1H, dd), 9,13-9,14 (1H, dd), 9,74 (1H, s).
I-C-48	501,0	2,01*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,72 (bs, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,20 (d, J = 69,6 Hz, 4H), 1,96 (s, 1H).
I-C-49	517,0	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,38 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H).
I-C-50	519,0	2,08*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,39 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,46 - 8,38 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 2,29 (m, 2H).

I-C-51	535,0	2,00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,39 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,46 – 8,39 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,29 (s, 2H).
I-C-52	518,0	1,7*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,3 9 (dd, J = 4,8, 2. Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,3 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,58 – 3,40 (m, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,29 (s, 2H).
I-C-53	530,0	1,98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,41 – 8,40 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,37 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,37 (s, 1H), 1,98 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 1,47 (td, J = 20,6, 17,0, 10,5 Hz, 2H).

I-C-54	516,2	1,98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,43 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,55 – 3,38 (m, 1H), 3,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,45 (dt, J = 11,6, 9,3 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 12,4, 7,8, 4,6 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,37 (s, 2H).
I-C-55	353,0	1,66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 9,40 (dd, J = 4,9, 2,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).
I-C-56	353,0	1,66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 – 9,70 (m, 1H), 9,35 – 9,28 (m, 1H), 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 0,6 Hz, 3H).
I-C-57	353,1	1,88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,65 (3H, s), 6,55 (1H, d), 6,71 (2H, br s), 7,44 (1H, m), 7,75 (1H, m), 8,35 (1H, m), 8,42 (1H, m), 9,41 (1H, m), 9,56 (1H, s) e 9,77 (1H, s) ppm.

I-C-58	380,0	1,67*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (3H, s), 6,34 (1H, m), 6,70 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,59–7,62 (1H, m), 8,24 (1H, m), 8,49 (1H, d), 9,39 (1H, s), 9,45 (1H, m) e 9,79 (1H, s) ppm.
I-C-59	380,1	1,52*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,47 (3H, s), 6,57 (1H, m), 6,72 (2H, br s), 7,36 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,26 (1H, m), 8,36 (1H, m), 9,44 (1H, m) e 9,52 (1H, s) ppm.
I-C-60	350,0	1,98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,73 (2H, br s), 7,54 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,42 (1H, m), 8,89 (1H, m), 9,40 (1H, m), 9,58 (1H, s) e 11,85 (1H, s) ppm.
I-C-61	427,0	1,98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,37 (3H, s), 6,70 (2H, br s), 7,40 (1H, m), 7,81 (2H, m), 8,14–8,17 (2H, m), 8,43 (1H, m), 9,39 (1H, m), 9,47 (1H, s) e 9,64 (1H, s) ppm.
I-C-62	365,0	1,74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,43 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 2,46 (d, J = 0,7 Hz, 3H).
I-C-63	367,8	1,83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,06 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,72 (2H, br s), 7,27 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,37 (1H, m), 9,42 (1H, m) e 9,59 (2H, m) ppm.

I-C-64	468,0	2,29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02-2,08 (2H, m), 3,78 (4H, m), 6,69 (2H, br s), 7,44 (1H, m), 7,82 (2H, m), 8,01 (2H, m), 8,21 (1H, m), 8,44 (1H, m), 9,40 (1H, m), 9,48 (1H, s) e 9,57 (1H, s) ppm.
I-C-65	354,0	1,51*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,82 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,43 (dd, J = 4,9, 2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).
I-C-66	448,1	2,26*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 2,32 (td, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 11,0 Hz, 3H).
I-C-67	365,1	1,69*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,46 - 9,39 (m, 2H), 9,00 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 2,23 (t, J = 0,7 Hz, 3H).
I-C-68	353,1	1,93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,49 - 9,36 (m, 2H), 8,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

I-C-69	398,0	1,76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,53-9,55 (m, 2H), 8,99 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71-7,73 (d, 1H), 6,80 3(s, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H).
I-C-70	424,0	2,04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,53-9,55 (m, 2H), 9,00 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,73-7,74 (d, 1H), 6,80 3(s, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 1H), 1,85- 2,06 (m, 3H), 1,55-1,80 (m, 2H), 0,71-0,77 (m, 4H).
I-C-71	449,0	2,07*	-----
I-C-72	354,1	1,61*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).
I-C-73	384,1	1,58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,53 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,38 (dt, J = 12,4, 4,5 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 2H).
I-C-74	326,1	1,97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,51-9,52 (dd, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,74-6,75 (m, 3H), 3,97 (s, 3H).

I-C-75	343,1	1,81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,53 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 3H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 1H).
I-C-76	370,0	1,53*	eseguito in D ₆ -DMSO
I-C-77	367,1	1,68*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 15,03 (s, 1H), 9,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,52 – 9,46 (m, 2H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).
I-C-78	367,1	1,71*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ? 9,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,42 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).
I-C-79	371,0	1,84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,70 (s, 2H), 9,44 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 3,47 (s, 3H).
I-C-80	367,1	1,76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,76 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41–9,43 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,79–3,83 (qd, 2H), 1,09–1,12 (t, 3H).
I-C-81	383,1	1,7*	¹ H NMR (500 MHz, Metanolo-d ₄) 3,90 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

I-C-82	380,1	1,92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,39-9,40 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,87-8,89 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 6,80 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H).
I-C-83	397,1	1,69*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,95 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,47-8,48 (m, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20-7,30 (mascherato, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,91-3,93 (t, 2H), 3,40-3,42 (t, 2H), 3,14 (s, 3H).
I-C-84	343,1	2,3*	-----
I tempi di ritenzione misurati usando il Metodo B di HPLC, descritto nel paragrafo Materiali e metodi sperimentali precedente, sono indicati con (*). per tutti gli altri composti, il tempo di ritenzione è stato misurato usando il metodo A di HPLC.			

Esempio 19: Saggio di inibizione di ATR cellulare:

I composti possono essere esaminati per la loro capacità di inibire ATR intracellulare usando un saggio di microscopia di immunofluorescenza per individuare fosforilazione dell'istone H2AX del substrato dell'ATR in cellule trattate con idrossiurea. Cellule HT29 sono piastrate a 14.000 cellule per pozzetto in piastre per imaging nere da 96 pozzetti (BD 353219) in terreni di coltura McCoy's 5A (Sigma M8403) integrati con 10% di siero bovino fetale (JRH Biosciences 12003), soluzione di penicillina/streptomycin diluita 1:100 (Sigma P7539), e 2 mM di L-glutamina (Sigma

G7513), e lasciate aderire per tutta la notte a 37°C in 5% di CO₂. Sono poi aggiunti composti ai terreni cellulari da una concentrazione finale di 25 µM in diluizioni seriali di 3 volte e le cellule sono incubate a 37°C in 5% di CO₂. Dopo 15 min, è aggiunta idrossiurea (Sigma H8627) alla concentrazione finale di 2 mM.

Dopo 45 min di trattamento con idrossiurea, le cellule sono lavate in PBS, fissate per 10 min. in 4% di formaldeide, diluite in PBS (Polysciences Inc 18814), lavate in 0,2% di Tween-20 in PBS (tampone di lavaggio) e permeabilizzate per 10 min in 0,5% di Triton X-100 in PBS, tutto a temperatura ambiente. Le cellule sono poi lavate una volta in tampone di lavaggio e bloccate per 30 min. a temperatura ambiente in 10% di siero di capra (Sigma G9023) diluito in tampone di lavaggio (tampone di blocco). Per rilevare i livelli di fosforilazione di H2AX, le cellule sono poi incubate per 1 ora a temperatura ambiente in anticorpo primario (anticorpo monoclonale murino H2AX Ser139 dell'istone anti-fosforilato; Upstate 05-636), diluite 1:250 in tampone di blocco. Le cellule sono poi lavate cinque volte in tampone di lavaggio prima dell'incubazione per 1 ora a temperatura ambiente al buio in una miscela di anticorpo secondario (anticor-

po coniugato di capra anti-topo Alexa Fluor 488; Invitrogen A11029) e colorante Hoechst (Invitrogen H3570); diluite 1:500 e 1:5000, rispettivamente, in tampone di lavaggio. Le cellule sono poi lavate cinque volte in tampone di lavaggio e infine sono aggiunti 100 μ l di PBS a ciascun pozzetto prima dell'acquisizione delle immagini.

Le immagini delle cellule sono acquisite per intensità di Alexa Fluor 488 e Hoechst usando il software BD Pathway 855 Bioimager e Attovision (BD Biosciences, Versione 1.6/855) per quantificare rispettivamente H2AX Ser139 fosforilato e colorazione di DNA. La percentuale di nuclei H2AX-positivi fosforilati in un montaggio di 9 immagini a ingrandimento di 20x è poi calcolata per ciascun pozzetto usando il software BD Image Data Explorer (BD Biosciences Versione 2.2.15). Nuclei H2AX-positivi fosforilati sono definiti come regioni di interesse Hoechst-positive contenenti intensità di Alexa Fluor 488 a 1,75 volte l'intensità media di Alexa Fluor 488 in cellule non trattate con idrossiurea. La percentuale di nuclei H2AX-positivi è infine tracciata rispetto alla concentrazione per ciascun composto e valori di IC50 per inibizione intracellulare di ATR sono determinare usando il software Prism (GraphPad Prism versione 3.0cx per Macin-

tosh, software GraphPad, San Diego California, USA).

I composti descritti nel presente documento possono essere anche testati secondo altri metodi noti nell'arte (vedere Sarkaria et al, "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al, "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim et al, "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, 274(53): 37538-37543 (1999); and Chiang et al, "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" Methods Mol. Biol. 281:125-41 (2004)).

Esempio 20: Saggio di inibizione di ATR:

I composti sono stati esaminati per individuare la loro capacità di inibire l'ATR-chinasi usando un saggio di incorporazione di fosfato radioattivo. I saggi sono stati effettuati in una miscela di 50 mM Tris/HCl (pH 7,5), 10 mM di MgCl₂ e 1 mM di DTT. Concentrazioni di substrato finale erano di 10 µM [γ -³³P]ATP (3mCi ³³P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) e 800

μM di peptide bersaglio (ASELPASQPQPFSAKKK).

I saggi sono stati effettuati a 25°C in presenza di 5 nM di ATR a lunghezza intera. È stata preparata una soluzione madre tampone del saggio contenente tutti i reagenti elencati in precedenza, ad eccezione di ATP e del composto di test di interesse. 13,5 μL della soluzione madre sono stati collocati in una piastra da 96 pozzetti seguiti dall'addizione di 2 μL di soluzione madre di DMSO contenenti diluizioni seriali del composto di test (partendo tipicamente da una concentrazione finale di 15 μM con diluizioni seriali di 3 volte) in duplicato (concentrazione finale di DMSO 7%). La piastra è stata preincubata per 10 minuti a 25°C e la reazione è iniziata mediante l'addizione di 15 μL [γ -33P]ATP (concentrazione finale 10 μM).

La reazione è stata arrestata dopo 24 ore mediante l'addizione di 30 μL di 0,1 M di acido fosforico contenente 2 mM di ATP. Una piastra da 96 pozzetti di filtrazione in fosfocellulosa multiscreen (Millipore, Cat no. MAPHNOB50) è stata pretrattata con 100 μL di 0,2 M di acido fosforico prima dell'addizione di 45 μL della miscela di saggio arrestata. La piastra è stata lavata con 5 x 200 μL di 0,2 M di acido fosforico. Dopo l'essiccazione, sono stati aggiunti 100 μL

di cocktail di scintillazione liquida Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pozzetto, prima che la scintillazione continuasse (contatore a scintillazione liquida 1450 Microbeta, Wallac).

Dopo la rimozione, di valori di fondo medi per tutti i punti di rilevamento dei dati, i dati K_i (app) sono stati calcolati da analisi di regressione non lineare dei dati percentuali iniziali usando il pacchetto software Prism (GraphPad Prism versione 3.0cx per Macintosh, software GraphPad, San Diego California, USA).

La Tabella 5, sotto, mostra i valori K_i di inibizione di ATR dei composti della divulgazione. I composti con un valore $K_i < 0,01 \mu\text{M}$ sono marcati con "+++" I composti con un valore $K_i > 0,01 \mu\text{M}$ ma $< 1 \mu\text{M}$ sono marcati con "++." I composti con un valore $K_i > 1 \mu\text{M}$ ma $< 5 \mu\text{M}$ sono marcati con "+."

Table 5

Cmpd. #	ATR K_i
I-N-1	++
I-N-2	++
I-N-3	++
I-N-4	++
I-N-5	++
I-N-6	-----
I-N-7	++

Cmpd. #	ATR K_i
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	++
I-N-13	++
I-N-14	++

Cmpd. #	ATR K_i
I-N-15	++
I-N-16	++
I-N-17	++
I-N-18	++
I-N-19	++
I-N-20	++
I-N-21	++

I-N-22	++
I-N-23	++
I-N-24	++
I-N-25	++
I-N-26	++
I-N-27	++
I-N-28	++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	++
I-N-34	+
I-N-35	+
I-N-36	+
I-N-37	+
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	++
I-N-42	++
I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	++
I-N-50	++
I-N-51	++
I-N-52	+
I-N-53	++

I-N-54	++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	++
I-N-61	++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	++
I-N-65	++
I-N-66	++
I-N-67	++
I-N-68	++
I-N-69	++
I-N-70	++
I-N-71	++
I-N-72	++
I-N-73	++
I-N-74	++
I-N-75	++
I-N-76	+
I-N-77	++
I-N-78	++
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	++
I-N-82	+++
I-N-83	+++
I-N-84	+++
I-N-85	++

I-N-86	++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	++
I-N-91	+++
I-N-92	+
I-N-93	++
I-N-94	++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	++
I-N-98	++
I-N-99	++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	++
I-N-104	++
I-N-105	++
I-N-106	++
I-N-107	++
I-N-108	++
I-N-109	++
I-N-110	-----
I-N-111	+
I-N-112	+
I-N-113	+
I-N-114	-----
I-N-115	++
I-N-116	++
I-N-117	++

I-N-118	++
I-N-119	++
I-N-120	++
I-N-121	++
I-N-122	++
I-N-123	++
I-N-124	++
I-N-125	++
I-N-126	++
I-N-127	++
I-N-128	++
I-N-129	++
I-N-130	++
I-N-131	++
I-N-132	++
I-N-133	++
I-N-134	++
I-N-135	++
I-N-136	++
I-N-137	++
I-N-138	+
I-N-139	++
I-N-140	++
I-N-141	++
I-N-142	+
I-N-143	++
I-N-144	+
I-N-145	++
I-N-146	++
I-N-147	++
I-N-148	++
I-N-149	++

I-N-150	++
I-N-151	+
I-N-152	++
I-N-153	----
I-N-154	++
I-N-155	++
I-N-156	++
I-N-157	++
I-N-158	++
I-N-159	++
I-N-160	++
I-N-161	++
I-N-162	++
I-N-163	++
I-N-164	++
I-N-165	++
I-N-166	++
I-N-167	++
I-N-168	++
I-N-169	++
I-N-170	++
I-N-171	++
I-N-172	++
I-N-173	++
I-N-174	++
I-N-175	++
I-N-176	++
I-N-177	++
I-N-178	++
I-N-179	++
I-N-180	++
I-N-181	++

I-N-182	++
I-N-183	++
I-N-184	++
I-N-185	++
I-N-186	++
I-N-187	++
I-N-188	++
I-N-189	++
I-N-190	++
I-N-191	+
I-N-192	++
I-N-193	++
I-N-194	++
I-N-195	++
I-N-196	++
I-N-197	++
I-N-198	++
I-N-199	++
I-N-200	++
I-N-201	++
I-N-202	++
I-N-203	++
I-N-204	++
I-N-205	++
I-N-206	++
I-N-207	++
I-N-208	++
I-N-209	++
I-N-210	++
I-N-211	++
I-N-212	++
I-N-213	++

I-N-214	++
I-N-215	++
I-N-216	++
I-N-217	++
I-N-218	++
I-N-219	++
I-N-220	++
I-N-221	++
I-N-222	++
I-N-223	++
I-N-224	++
I-N-225	++
I-N-226	++
I-N-227	++
I-N-228	++
I-N-229	++
I-N-230	++
I-N-231	++
I-N-232	++
I-N-233	++
I-N-234	++
I-N-235	++
I-N-236	++
I-N-237	++
I-N-238	++
I-N-239	++
I-N-240	++
I-N-241	++
I-N-242	-----
I-N-243	++
I-N-244	++

I-N-245	-----
I-N-246	++
I-N-247	++
I-N-248	++
I-N-249	++
I-N-250	++
I-N-251	++
I-N-252	++
I-N-253	++
I-N-254	++
I-N-255	++
I-N-256	++
I-N-257	++
I-N-258	++
I-N-259	+
I-N-260	++
I-N-261	++
I-N-262	++
I-N-263	++
I-N-264	+
I-N-265	++
I-N-266	++
I-N-267	++
I-N-268	++
I-N-269	++
I-N-270	++
I-N-271	++
I-N-272	++
I-N-273	++
I-N-274	++
I-N-275	++

I-N-276	++
I-N-277	++
I-N-278	++
I-N-279	++
I-N-280	++
I-N-281	++
I-N-282	++
I-N-283	++
I-N-284	++
I-N-285	++
I-N-286	++
I-N-287	++
I-N-288	++
I-N-289	+
I-N-290	++
I-O-1	++
I-O-2	+++
I-O-3	++
I-O-4	++
I-O-5	++
I-O-6	++
I-O-7	++
I-O-8	++
I-O-9	++
I-O-10	++
I-O-11	++
I-O-12	++
I-O-13	++
I-O-14	++
I-O-15	++
I-O-16	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-O-17	++
I-O-18	++
I-O-19	++
I-O-20	++
I-O-21	++
I-O-22	++
I-O-23	++
I-O-24	+++
I-O-25	+++
I-O-26	+++
I-O-27	+++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	+++
I-O-34	+++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	+++
I-O-41	+++
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-O-46	+
I-O-47	++
I-O-48	++
I-O-49	++
I-O-50	++
I-O-51	++
I-O-52	+
I-O-53	++
I-O-54	++
I-O-55	++
I-O-56	++
I-O-57	++
I-O-58	++
I-O-59	++
I-O-60	++
I-O-61	++
I-O-62	++
I-O-63	++
I-O-64	++
I-O-65	++
I-O-66	++
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	++
I-O-71	++
I-O-72	++
I-O-73	++
I-O-74	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-O-75	++
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	++
I-O-79	-----
I-O-80	++
I-O-81	++
I-O-82	+++
I-O-83	+++
I-O-84	+++
I-O-85	++
I-O-86	+++
I-O-87	++
I-O-88	++
I-O-89	++
I-O-90	++
I-O-91	++
I-O-92	++
I-C-1	+
I-C-2	+
I-C-3	++
I-C-4	++
I-C-5	++
I-C-6	++
I-C-7	++
I-C-8	++
I-C-9	++
I-C-10	++
I-C-11	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-C-12	++
I-C-13	+
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	++
I-C-17	++
I-C-18	++
I-C-19	++
I-C-20	++
I-C-21	++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	++
I-C-25	++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	++
I-C-29	++
I-C-30	++
I-C-31	++
I-C-32	++
I-C-33	++
I-C-34	++
I-C-35	++
I-C-36	++
I-C-37	+
I-C-38	++
I-C-39	++
I-C-40	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-C-41	++
I-C-42	++
I-C-43	++
I-C-44	++
I-C-45	++
I-C-46	++
I-C-47	++
I-C-48	++
I-C-49	++
I-C-50	++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	++
I-C-54	++
I-C-55	++
I-C-56	++
I-C-57	++
I-C-58	++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	++
I-C-62	++
I-C-63	++
I-C-64	++
I-C-65	++
I-C-66	++
I-C-67	++
I-C-68	++
I-C-69	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-C-70	++
I-C-71	++
I-C-72	++
I-C-73	++
I-C-74	++
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	++
I-C-78	++
I-C-79	++
I-C-80	++
I-C-81	+++
I-C-82	++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	++
I-G-2	++
I-G-3	++
I-G-4	++
I-G-5	++
I-G-6	++
I-G-7	++
I-G-8	++
I-G-9	++
I-G-10	++
I-G-11	++
I-G-12	++
I-G-13	++
I-G-14	+++

Cmpd. #	ATR Ki
I-G-15	++
I-G-16	++
I-G-17	+
I-G-18	++
I-G-19	++
I-G-20	++
I-G-21	++
I-G-22	++
I-G-23	++
I-G-24	++
I-G-25	++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-C-28	++
I-G-29	++
I-G-30	++
I-G-31	++
I-G-32	++
I-G-33	++
I-G-34	++
I-G-35	++
I-G-36	++
I-G-37	++
I-G-38	++
I-G-40	++
I-G-41	+
I-G-42	++
I-G-43	++
I-G-44	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-G-45	++
I-G-46	+
I-G-47	++
I-G-48	++
I-G-49	++
I-G-50	++
I-G-51	++
I-G-52	++
I-G-53	++
I-G-54	++
I-G-55	++
I-G-56	++
I-G-57	++
I-G-58	++
I-G-59	++
I-G-60	++
I-G-61	++
I-G-62	++
I-G-63	++
I-G-64	++
I-G-65	++
I-G-66	++
I-G-67	+++
I-G-68	+++
I-G-69	++
I-G-70	++
I-G-71	++
I-G-72	++
I-G-73	++

Cmpd. #	ATR Ki
I-G-74	++
I-G-75	++
I-G-76	++
I-G-77	++
I-G-78	++
I-G-79	++
I-G-80	++
I-G-81	++
I-G-82	++
I-G-83	++
I-G-84	++
I-G-85	++
I-G-86	++
I-G-87	++
I-G-88	++
I-G-89	++
I-G-90	++
I-G-91	++
I-G-92	++
I-G-93	++
I-G-94	++
I-G-95	++
I-G-96	++
I-G-98	++
I-G-99	++

Table = Tabella

Cmpd = Comp.

Esempio 21: Saggio di sensibilizzazione di Cisplatino

I composti possono essere esaminati per individuare la loro capacità di sensibilizzare cellule cancerose

colorettali HCT116 a cisplatino usando un saggio (MTS) di vitalità cellulare da 96 h. Cellule HCT116 che posseggono un difetto nella segnalazione ATM a cisplatino (si veda, Kim et al.; Oncogene 21:3864 (2002); si veda anche, Takemura et al.; JBC 281:30814 (2006)) sono piastrate con un valore di 470 cellule per pozzetto in piastre di polistirene da 96 pozzetti (Costar 3596) in 150 µl di terreno 5A di McCoy (Sigma M8403) integrate con ul 10% di siero fetale bocino (JRH Biosciences 12003), soluzione di penicillina/streptomicina diluita 1:100 (Sigma P7539), e 2 mM di L-glutammmina (Sigma G7513), e lasciate aderire per tutta la notte a 37 °C in 5% di CO₂. Composti e cisplatino sono stati poi aggiunti simultaneamente al terreno cellulare in 2 volte con diluizioni seriali da una concentrazione finale massima di 10 µM come una matrice intera di concentrazioni in un volume cellulare finale di 200 µl e le cellule sono poi incubate a 37°C in 5% di CO₂. Dopo 96 ore, 40 µl di reagente MTS (Promega G358a) sono aggiunti a ciascun pozzetto e le cellule sono incubate per 1 ora a 37°C in 5% di CO₂. Infine, l'assorbanza è misurata a 490 nm usando un lettore SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) e può essere riportata la concentrazione del composto richiesta per ridurre l'IC₅₀ di cisplatino

da solo di almeno 3 volte (a 1 posto decimale).

La Tabella 6, sotto, mostra i valori di sensibilizzazione a cisplatino dei composti della divulgazione. I composti con un valore di sensibilizzazione al cisplatino $< 0,02 \mu\text{M}$ sono marcati con "+++." I composti con un valore di sensibilizzazione al cisplatino $> 0,02 \mu\text{M}$ ma $< 0,2 \mu\text{M}$ sono marcati con "++." I composti con un valore di sensibilizzazione al cisplatino $> 0,2 \mu\text{M}$ ma $< 5 \mu\text{M}$ sono marcati con "+."

Table 6

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitization on Assay</u>
I-N-1	++
I-N-2	+++
I-N-3	+++
I-N-4	+++
I-N-5	++
I-N-6	-----
I-N-7	++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitization on Assay</u>
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	+++
I-N-13	+++
I-N-14	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitization on Assay</u>
I-N-15	+++
I-N-16	+++
I-N-17	+++
I-N-18	++
I-N-19	+++
I-N-20	+++
I-N-21	+++

I-N-22	-----
I-N-23	+++
I-N-24	+++
I-N-25	-----
I-N-26	+
I-N-27	++
I-N-28	+++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	+
I-N-34	++
I-N-35	+
I-N-36	++
I-N-37	++
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	+++
I-N-42	-----
I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	+++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	+++
I-N-50	+
I-N-51	-----
I-N-52	++
I-N-53	++

I-N-54	+++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	+++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	+++
I-N-61	+++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	+++
I-N-65	+
I-N-66	+++
I-N-67	+++
I-N-68	+++
I-N-69	+++
I-N-70	++
I-N-71	+++
I-N-72	+++
I-N-73	+++
I-N-74	+++
I-N-75	+++
I-N-76	+++
I-N-77	+
I-N-78	-----
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	+++
I-N-82	++
I-N-83	++
I-N-84	+++
I-N-85	++

I-N-86	+++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	+
I-N-91	++
I-N-92	+
I-N-93	-----
I-N-94	+++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	+++
I-N-98	+++
I-N-99	+++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	+++
I-N-104	+++
I-N-105	+++
I-N-106	+++
I-N-107	+++
I-N-108	+++
I-N-109	+++
I-N-110	-----
I-N-111	++
I-N-112	+
I-N-113	+
I-N-114	-----
I-N-115	+++
I-N-116	++
I-N-117	+++

I-N-118	+++
I-N-119	++
I-N-120	+++
I-N-121	+++
I-N-122	++
I-N-123	++
I-N-124	+++
I-N-125	+++
I-N-126	+++
I-N-127	+++
I-N-128	+++
I-N-129	-----
I-N-130	++
I-N-131	+++
I-N-132	+++
I-N-133	++
I-N-134	+
I-N-135	+++
I-N-136	++
I-N-137	++
I-N-138	++
I-N-139	+++
I-N-140	+++
I-N-141	+++
I-N-142	++
I-N-143	++
I-N-144	+++
I-N-145	-----
I-N-146	+++
I-N-147	+++
I-N-148	+++
I-N-149	+++

I-N-150	+++
I-N-151	+
I-N-152	+++
I-N-153	++
I-N-154	+++
I-N-155	+++
I-N-156	+++
I-N-157	++
I-N-158	+++
I-N-159	+++
I-N-160	+++
I-N-161	+
I-N-162	++
I-N-163	+++
I-N-164	+++
I-N-165	+++
I-N-166	+++
I-N-167	+++
I-N-168	+
I-N-169	+++
I-N-170	+++
I-N-171	+++
I-N-172	+++
I-N-173	+++
I-N-174	+++
I-N-175	+++
I-N-176	+++
I-N-177	+++
I-N-178	+++
I-N-179	+++
I-N-180	-----
I-N-181	+++

I-N-182	++
I-N-183	+++
I-N-184	++
I-N-185	++
I-N-186	+++
I-N-187	+++
I-N-188	+++
I-N-189	+++
I-N-190	+++
I-N-191	+
I-N-192	+++
I-N-193	+++
I-N-194	+++
I-N-195	+++
I-N-196	+++
I-N-197	+++
I-N-198	++
I-N-199	+++
I-N-200	+++
I-N-201	+++
I-N-202	+++
I-N-203	+++
I-N-204	-----
I-N-205	++
I-N-206	+++
I-N-207	-----
I-N-208	+++
I-N-209	+++
I-N-210	+++
I-N-211	++
I-N-212	+++
I-N-213	+++

I-N-214	++
I-N-215	+++
I-N-216	+++
I-N-217	++
I-N-218	+
I-N-219	+++
I-N-220	++
I-N-221	++
I-N-222	++
I-N-223	++
I-N-224	+
I-N-225	++
I-N-226	+++
I-N-227	+++
I-N-228	+++
I-N-229	+++
I-N-230	+++
I-N-231	+++
I-N-232	++
I-N-233	++
I-N-234	+
I-N-235	++
I-N-236	+++
I-N-237	+
I-N-238	++
I-N-239	+++
I-N-240	++
I-N-241	+++
I-N-242	+
I-N-243	+++
I-N-244	+++
I-N-245	++

I-N-246	++
I-N-247	+++
I-N-248	++
I-N-249	+++
I-N-250	++
I-N-251	+++
I-N-252	+++
I-N-253	+++
I-N-254	+++
I-N-255	++
I-N-256	++
I-N-257	+++
I-N-258	++
I-N-259	+
I-N-260	+++
I-N-261	+++
I-N-262	+++
I-N-263	+
I-N-264	+
I-N-265	++
I-N-266	+++
I-N-267	+++
I-N-268	+++
I-N-269	++
I-N-270	+++
I-N-271	+++
I-N-272	+++
I-N-273	+++
I-N-274	+++
I-N-275	+++
I-N-276	+++
I-N-277	+++

I-N-278	+++
I-N-279	+++
I-N-280	+++
I-N-281	+++
I-N-282	+++
I-N-283	++
I-N-284	+++
I-N-285	++
I-N-286	++
I-N-287	+++
I-N-288	+++
I-N-289	++
I-N-290	++
I-O-1	+++
I-O-2	++
I-O-3	++
I-O-4	++
I-O-5	+++
I-O-6	+++
I-O-7	++
I-O-8	+
I-O-9	++
I-O-10	+++
I-O-11	+++
I-O-12	+++
I-O-13	+++
I-O-14	+++
I-O-15	+++
I-O-16	+++
I-O-17	+++
I-O-18	-----
I-O-19	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-O-20	++
I-O-21	++
I-O-22	-----
I-O-23	+++
I-O-24	++
I-O-25	+++
I-O-26	++
I-O-27	++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	++
I-O-34	++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	++
I-O-41	+++
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	+++
I-O-46	+

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-O-47	+
I-O-48	++
I-O-49	+
I-O-50	+
I-O-51	-----
I-O-52	+
I-O-53	+++
I-O-54	+++
I-O-55	++
I-O-56	+++
I-O-57	+++
I-O-58	+++
I-O-59	+++
I-O-60	++
I-O-61	+++
I-O-62	+++
I-O-63	++
I-O-64	+++
I-O-65	+++
I-O-66	+
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	+++
I-O-71	+
I-O-72	+
I-O-73	+

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-O-74	++
I-O-75	++
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	+
I-O-79	++
I-O-80	+++
I-O-81	++
I-O-82	++
I-O-83	+++
I-O-84	++
I-O-85	+++
I-O-86	++
I-O-87	++
I-O-88	+++
I-O-89	++
I-O-90	+
I-O-91	++
I-O-92	+++
I-C-1	++
I-C-2	++
I-C-3	-----
I-C-4	++
I-C-5	+++
I-C-6	+++
I-C-7	++
I-C-8	+

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-C-9	+
I-C-10	+++
I-C-11	+++
I-C-12	+++
I-C-13	++
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	+
I-C-17	++
I-C-18	+
I-C-19	++
I-C-20	+++
I-C-21	+++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	+++
I-C-25	+++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	-----
I-C-29	+++
I-C-30	+++
I-C-31	+++
I-C-32	-----
I-C-33	+
I-C-34	+++
I-C-35	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-C-36	+++
I-C-37	+++
I-C-38	++
I-C-39	+++
I-C-40	+++
I-C-41	+++
I-C-42	++
I-C-43	+++
I-C-44	+++
I-C-45	+++
I-C-46	+
I-C-47	+++
I-C-48	+++
I-C-49	+++
I-C-50	+++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	+++
I-C-54	+++
I-C-55	+
I-C-56	+++
I-C-57	+++
I-C-58	+++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	+++
I-C-62	++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-C-63	+++
I-C-64	+++
I-C-65	++
I-C-66	+++
I-C-67	++
I-C-68	+
I-C-69	+++
I-C-70	+++
I-C-71	+++
I-C-72	+++
I-C-73	++
I-C-74	+
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	+++
I-C-78	++
I-C-79	+++
I-C-80	+++
I-C-81	+++
I-C-82	+++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	+++
I-G-2	+++
I-G-3	+++
I-G-4	+++
I-G-5	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-G-6	+++
I-G-7	+++
I-G-8	+++
I-G-9	+++
I-G-10	+++
I-G-11	+++
I-G-12	+++
I-G-13	+++
I-G-14	+++
I-G-15	+++
I-G-16	+++
I-G-17	+
I-G-18	+++
I-G-19	++
I-G-20	+
I-G-21	+++
I-G-22	+++
I-G-23	+++
I-G-24	+++
I-G-25	+++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-G-28	+++
I-G-29	+++
I-G-30	+++
I-G-31	+++
I-G-32	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-G-33	+++
I-G-34	+++
I-G-35	+++
I-G-36	+++
I-G-37	++
I-G-38	+++
I-G-40	+++
I-G-41	+++
I-G-42	+++
I-G-43	+++
I-G-44	+++
I-G-45	+++
I-G-46	+++
I-G-47	+++
I-G-48	+++
I-G-49	+++
I-G-50	+++
I-G-51	+++
I-G-52	+++
I-G-53	+++
I-G-54	+++
I-G-55	+++
I-G-56	+++
I-G-57	+++
I-G-58	+++
I-G-59	+++
I-G-60	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-G-61	+++
I-G-62	+++
I-G-63	+++
I-G-64	+++
I-G-65	+++
I-G-66	+++
I-G-67	+++
I-G-68	+++
I-G-69	+++
I-G-70	----
I-G-71	----
I-G-72	+++
I-G-73	+++
I-G-74	+++
I-G-75	+++
I-G-76	+++
I-G-77	+++
I-G-78	+++
I-G-79	+++
I-G-80	+++
I-G-81	+++
I-G-82	+++
I-G-83	+++
I-G-84	+++
I-G-85	+++
I-G-86	+++
I-G-87	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitizzati on Assay</u>
I-G-88	+++
I-G-89	+
I-G-90	+++
I-G-91	+++
I-G-92	+++
I-G-93	+++
I-G-94	+++
I-G-95	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitiza tion Assay</u>
I-G-96	+++
I-G-98	+++
I-G-99	+++

<u>Cmpd. #</u>	<u>Cisplatin Sensitizzati on Assay</u>

Table = Tabella

Cmpd = Comp.

Saggio di sensibilizzazione di Cisplatino

Esempio 22: Attività dell'agente singolo HCT116

I composti possono essere esaminati per individuare l'attività dell'agente singolo contro cellule HCT116 di cancro del colon-retto usando un saggio di vitalità cellulare di 96 ore (MTS). HCT116 sono piastrate con un valore di 470 cellule per pozzetto in piastre di polistirene da 96 pozzetti (Costar 3596) in 150 µl di terreno 5A di McCoy (Sigma M8403) integrate con 10% di siero fetale bovino (JRH Biosciences 12003), soluzione di penicillina/streptomicina diluita 1:100 (Sigma P7539), e 2 mM di L-glutammina (Sigma G7513), e lasciate aderire per tutta la notte a 37 °C in 5% di CO₂. Composti sono stati poi aggiunti al terreno

cellulare in 2 volte con diluizioni seriali da una concentrazione finale massima di 10 μM come una matrice intera di concentrazioni in un volume cellulare finale di 200 μl e le cellule sono poi incubate a 37°C in 5% di CO_2 . Dopo 96 ore, 40 μl di reagente MTS (Promega G358a) sono aggiunti a ciascun pozzetto e le cellule sono incubate per 1 ora a 37°C in 5% di CO_2 . Infine, l'assorbanza è misurata a 490 nm usando un lettore SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) e possono essere calcolati i valori IC_{50} .

Esempio 23: Saggio di inibizione del complesso di ATR:

I composti sono stati esaminati per individuare la loro capacità di inibire l'ATR-chinasi, in presenza di proteine partner ATRIP, CLK2 e TopBP1, usando un saggio di incorporazione di fosfato radioattivo. I saggi sono stati effettuati in una miscela di 50 mM Tris/HCl (pH 7,5), 10 mM di MgCl_2 e 1 mM di DTT. Le concentrazioni finali del substrato erano 10 μM [γ - ^{33}P]ATP (3,5 μCi ^{33}P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) e peptide bersaglio di 800 μM (ASEL-PASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, UK).

I saggi sono stati effettuati a 25 °C in presenza di 4 nM di ATR a lunghezza intera, 40 nM di ATRIP a lun-

ghezza intera, 40 nM di CLK2 a lunghezza intera e 600 nM di TopBP1(A891-S1105). È stata preparata una soluzione madre tampone dell'enzima contenente tutti i reagenti elencati in precedenza, ad eccezione del peptide bersaglio e del composto di test di interesse. Questo stock enzimatico è stato pre-incubato per 30 minuti a 25 °C. 8,5 µl della soluzione di stock enzimatico sono stati posti in una piastra a 96 pozzetti seguita da addizione di 5 µl di peptide bersaglio e 2 µl di soluzione madre di DMSO contenenti diluizioni seriali del composto di test (partendo tipicamente da una concentrazione finale di 1,5 µM con diluizioni seriali di 2,5 volte) in duplicato (concentrazione finale di DMSO 7%). La piastra è stata preincubata per 10 minuti a 25 °C e la reazione è iniziata mediante l'addizione di 15 µL [γ-33P]ATP (concentrazione finale 10 µM).

La reazione è stata arrestata dopo 20 ore mediante l'addizione di 30 µl di 0,3 M di acido fosforico contenente 2 mM di ATP. Una piastra da 96 pozzetti di filtrazione in fosfocellulosa (Multiscreen HTS MAPH-NOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, USA) è stata pretrattata con 100 µl di 0,1 M di acido fosforico prima dell'addizione di 45 µl della miscela di saggio arrestata. La piastra è stata lavata con 5 x 200 µl

di 0,1 M di acido fosforico. Dopo l'essiccazione, sono stati aggiunti 50 µl di cocktail di scintillazione liquida Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) al pozzetto, prima che la scintillazione continuasse (contatore Wallac a scintillazione liquida 1450 Microbeta, Perkin Elmer, Massachusetts, USA). Dopo la rimozione, di valori di fondo medi per tutti i punti di rilevamento dei dati, i dati K_i (app) sono stati calcolati da analisi di regressione non lineare dei dati percentuali iniziali usando il pacchetto software Prism (GraphPad Prism versione 6.0c per Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

La Tabella 7, sotto, mostra i valori di sensibilizzazione a cisplatino dei composti della divulgazione. I composti con un valore di sensibilizzazione al cisplatino $< 0,02 \mu\text{M}$ sono marcati con "+++." I composti con un valore $K_i > 0,02 \mu\text{M}$ ma $< 0,2 \mu\text{M}$ sono marcati con "++". I composti con un valore $K_i > 0,2 \mu\text{M}$ ma $< 5 \mu\text{M}$ sono marcati con "+".

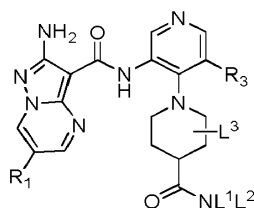
Tabella 7

Composto n.	ATR K_i
I-N-1	+++
I-N-13	+++
I-N-58	+++

I-N-118	+++
I-N-166	+++
I-N-186	+++
I-N-275	+++
I-C-25	+++
I-C-31	+++
I-C-43	+++
I-C-79	+++
I-G-4	+++
I-G-7	+++
I-G-12	+++
I-G-21	+++
I-G-32	+++

RIVENDICAZIONI

1. Composto avente la formula **I-B**:

**I-B**

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui (I):

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o

$-C(J^1)_2CN$;

J¹ è selezionato indipendentemente da H o C₁₋₂alchile;

o

due occorrenze di J¹, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri opzionalmente sostituito;

R³ è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C₁₋₄alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C₃₋₄cicloalchile; -CN; o una catena C₁₋₃ alifatica in cui fino a due unità metiléniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

L¹ è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C₁₋₆ alifatica in cui fino a due unità metiléniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L¹ è facoltativamente sostituito con C₁₋₄ alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L² è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C₁₋₆ alifatica in cui fino a due unità metiléniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L² è facoltativamente sostituito con C₁₋₄

alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G ;

l'anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico a 7-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; - $N(R^\circ)_2$; un carbociclico a 3-6 membri; un eterocicclile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto, o zolfo; o una catena C_{1-4} alchilica in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K .

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente

insaturo a 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; -CN; o una catena C_{1-3} alifatica in cui

fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C_{1-4} alchile; o:

in cui (II):

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o -C(J^1)₂CN;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri opzionalmente sostituito;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; -CN; o una catena C_{1-3} alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente

sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

L¹ è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C₁₋₆ alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L¹ è facoltativamente sostituito con C₁₋₄ alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L² è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C₁₋₆ alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L² è facoltativamente sostituito con C₁₋₄ alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

L¹ e L², insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G;

L³ è H; C₁₋₃ alifatico; o CN;

l'anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o un

anello biciclico a 7-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{O}$; un carbociclico a 3-6 membri; un eterociclico a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto, o zolfo; o una catena C_{1-4} alchilica in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_n$; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K ,

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C_{1-4} alchile; o:

in cui (III):

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-\text{C}(\text{J}^1)_2\text{CN}$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri opzionalmente sostituito;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; -CN; o una catena C_{1-3} alifatica in cui fino a due unità metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;

L^1 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L^1 è facoltativamente sostituito con C_{1-4} alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^2 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità metilene della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L^2 è facoltativamente sostituito con C_{1-4}

alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G ;

l'anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico a 7-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; -CN; - $N(R^\circ)_2$; un carbociclico a 3-6 membri; un eterocicclile a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, o zolfo; o una catena alchilica C_{1-4} in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O) $_n$; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K .

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente

insaturo a 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R° sono H o C_{1-4} alchile; o:

in cui (IV):

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri opzionalmente sostituito;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; $-CN$; o una catena C_{1-3} alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n$;

L^1 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n$; ogni L^1 è facoltativamente sostituito con C_{1-4}

alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

L^2 è H; un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto o zolfo; o una catena C_{1-6} alifatica in cui fino a due unità metileniche della catena alifatica sono facoltativamente sostituite con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; ogni L^2 è facoltativamente sostituito con C_{1-4} alifatico; -CN; alogeno; -OH; o un anello non aromatico a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; o

L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G ;

l'anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico a 7-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 1-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

J^G è selezionato indipendentemente da alogeno; -N(R^o)₂; un carbociclico a 3-6 membri; un eterociclice a 3-6 membri avente 1-2 eteroatomi scelti tra ossigeno azoto, o zolfo; o una catena C_{1-4} alchilica in cui fino a due unità metileniche della catena alchilica

sono facoltativamente sostituite con $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_n$; ogni J^G è facoltativamente sostituito con 0-2 occorrenze di J^K ,

due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 membri;

J^K è un anello aromatico o non aromatico a 3-7 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;

n è 0, 1 o 2; e

R e R^o sono H o C_{1-4} alchile; o:

in cui (V):

R^1 è selezionato indipendentemente da fluoro, cloro o $-C(J^1)_2CN$;

J^1 è selezionato indipendentemente da H o C_{1-2} alchile; o

due occorrenze di J^1 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico a 3-4 membri opzionalmente sostituito;

R^3 è selezionato indipendentemente da H; cloro; fluoro; C_{1-4} alchile facoltativamente sostituito con 1-3 occorrenze di alogeno; C_{3-4} cicloalchile; o $-CN$;

L^1 è un C_{1-6} alifatico facoltativamente sostituito;
 L^2 è un C_{1-6} alifatico facoltativamente sostituito; o
 L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un Anello D; l'anello D è facoltativamente sostituito con 0-5 occorrenze di J^G ;
l'anello D è selezionato indipendentemente da un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo; o un anello biciclico a 8-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo;
 J^G è selezionato indipendentemente da C_{1-4} alchile, $-N(R^o)_2$, o un carbociclico a 3-5 membri; o
due occorrenze di J^G , insieme all'Anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 membri; e
 R^o è H o C_{1-4} alchile.

2. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1(I) a 1(IV),

in cui (I) R^1 è fluoro; o:

in cui (II) R^1 è $-CH_2CN$; o:

in cui (III) R^1 è cloro.

3. Composto delle rivendicazioni da 1 a 2(II), in cui R^3 è selezionato indipendentemente da H, cloro, fluoro, ciclopropile o C_{1-4} alchile.

4. Composto della rivendicazione 3, in cui (I) R^3 è

selezionato indipendentemente da H, cloro o fluoro;
o:

in cui (II) R^3 è H; o:

in cui (III) R^3 è cloro; o:

in cui (IV) R^3 è fluoro.

5. Composto della rivendicazione 4, in cui L^1 e L^2 sono H; $-(C_{1-3}alchil)O(C_{1-2}alchile)$; $-(C_{1-3}alchil)N(C_{1-2}alchile)_2$; $C_{1-4}alchile$; azetidinite; piperidine; ossitanite; o pirrolidine.

6. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 4, in cui L^1 e L^2 , insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano l'anello D.

7. Composto della rivendicazione 6, in cui l'anello D è un anello eterociclico a 3-7 membri avente 1-2 eteroatomi selezionati tra ossigeno, azoto o zolfo.

8. Composto della rivendicazione 7, in cui (I) l'anello D è scelto indipendentemente da piperazine, piperidine, morfoline, tetraidropirane, azetidinite, pirrolidine o 1,4-diazepane; facoltativamente in cui l'anello D è piperazine, piperidine, 1,4-diazepane, pirrolidine o azetidinite; facoltativamente in cui l'anello D è piperazine o piperidine; o:

in cui (II) l'anello D è un anello biciclico a 8-12 membri completamente saturo o parzialmente insaturo avente 0-5 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o

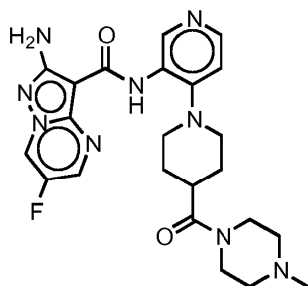
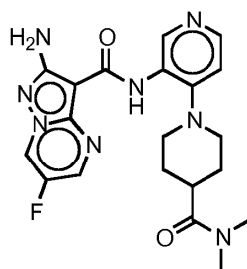
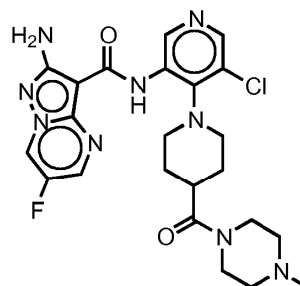
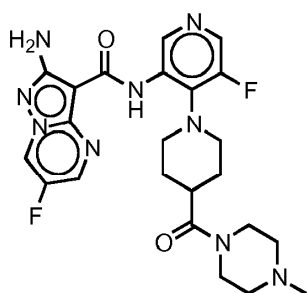
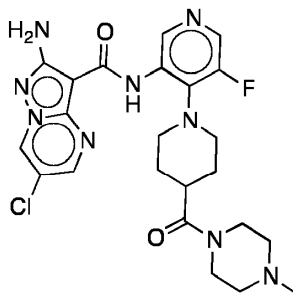
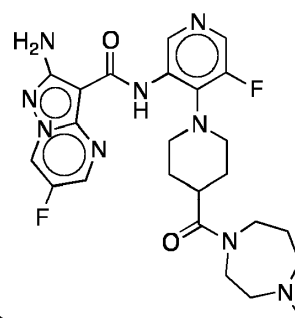
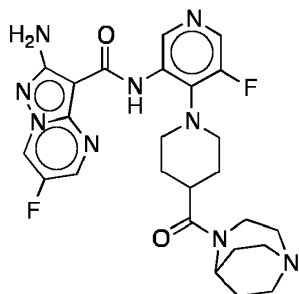
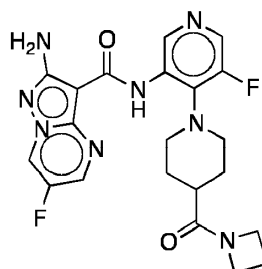
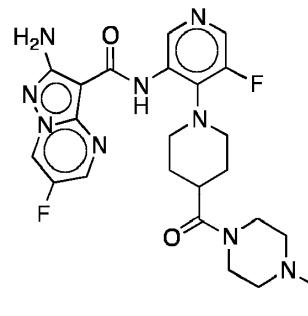
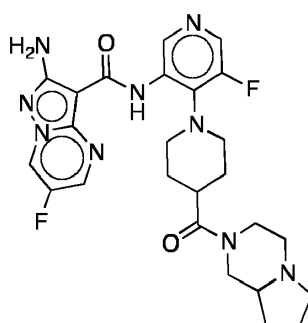
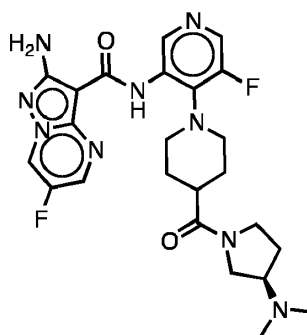
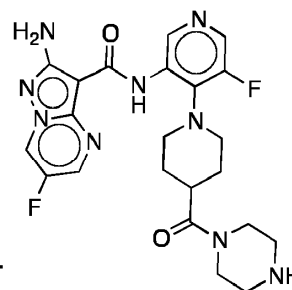
zolfo; opzionalmente in cui l'anello D è ottaidropir-
rolo[1,2-a]pirazina o ottaidropirrolo[3,4-c]pirrolo.

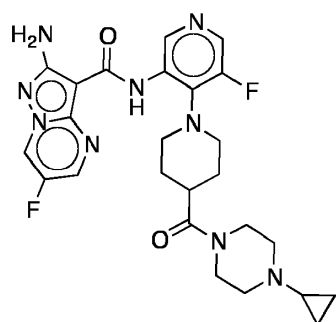
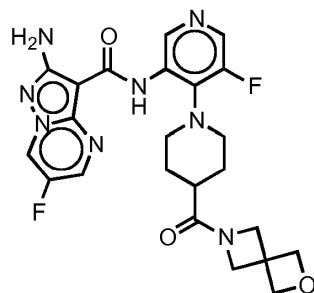
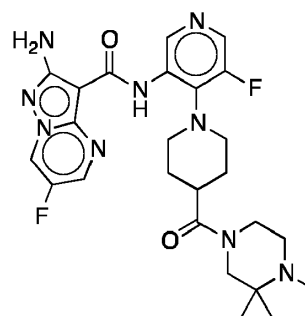
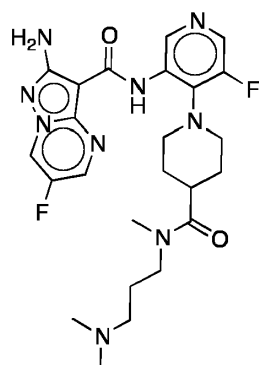
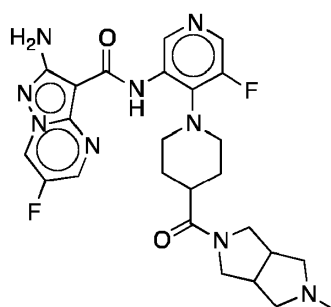
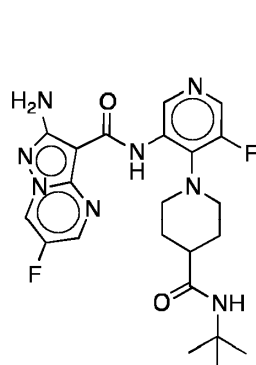
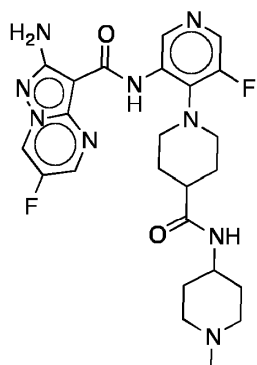
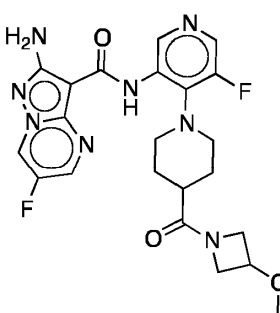
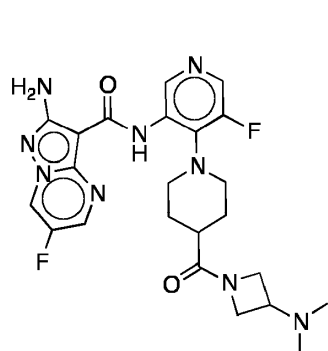
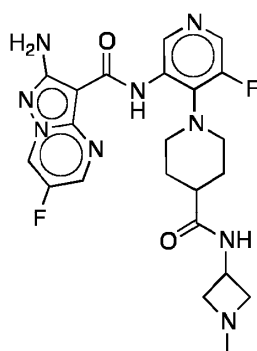
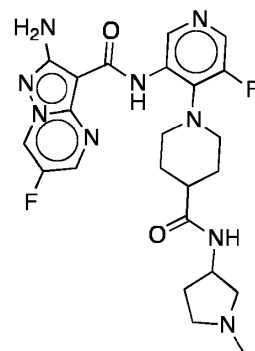
9. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 7 e 8, in cui J^G è alogeno, C_{1-4} alchile, $-O(C_{1-3}$ alchile), C_{3-6} cicloalchile, un eterociclice a 3-6 membri, $-NH(C_{1-3}$ alchile), $-OH$, o $-N(C_{1-4}$ alchile)₂; facoltativamente in cui J^G è metile, $-N(C_{1-4}$ alchile)₂, etile, $-O(C_{1-3}$ alchile), ciclopropile, ossetanile, ciclobutile, pirrolidinile, piperidinile o azetidinile; facoltativamente in cui J^G è metile. $-O(C_{1-3}$ alchile), ossetanile, pirrolidinile, piperidinile o azetidinile; facoltativamente in cui J^G è metile.

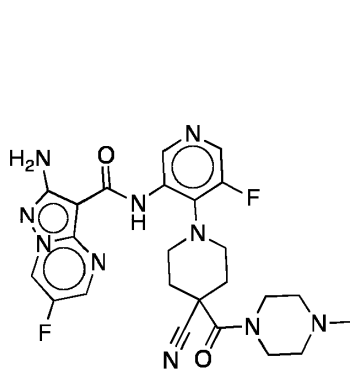
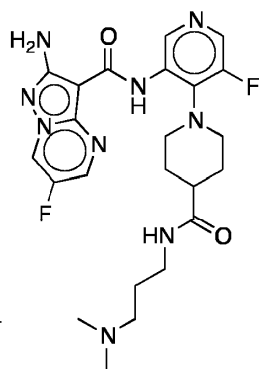
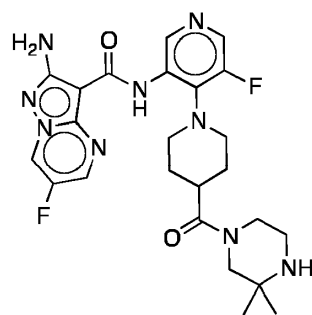
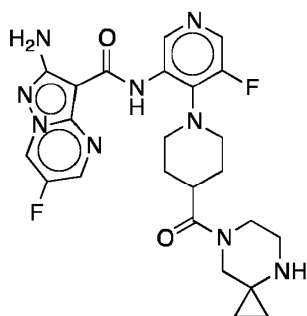
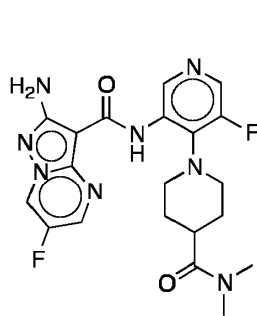
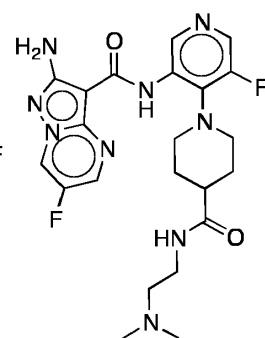
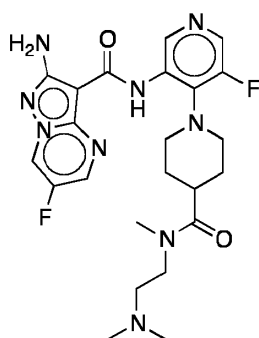
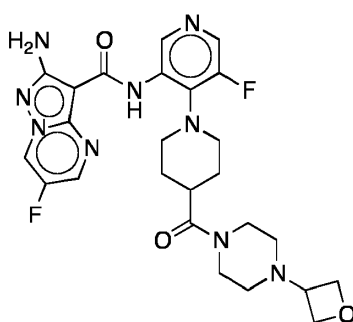
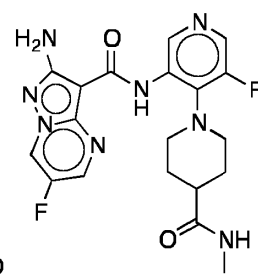
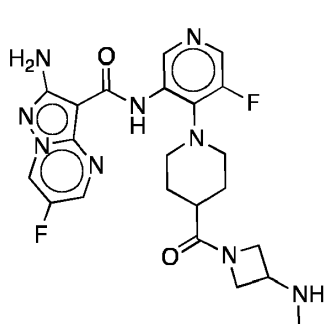
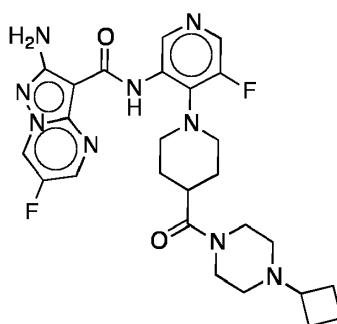
10. Composto della rivendicazione 8, in cui due occorrenze di J^G , insieme all'anello D, formano un sistema ad anello a ponte saturo o parzialmente insaturo a 6-10 membri; opzionalmente in cui il sistema ad anello a ponte è 1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonano, 1,4-diazabicciclo[3.2.1] ottano o 2,5-diazabicciclo[2.2.1]eptano.

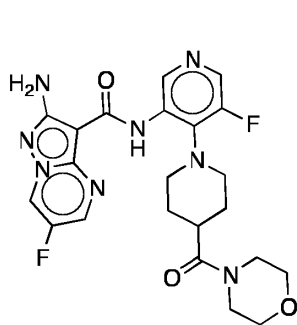
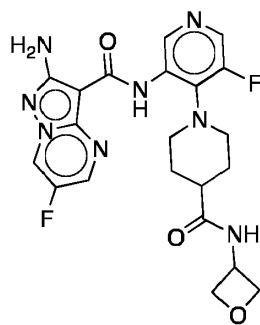
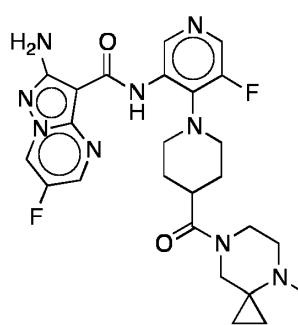
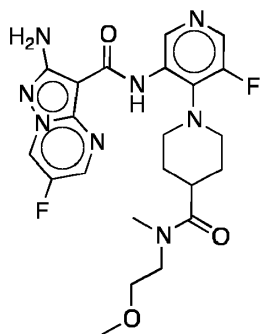
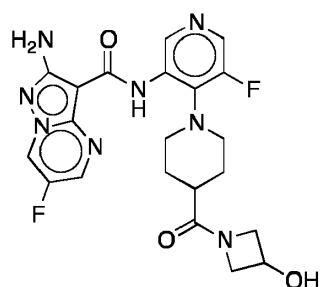
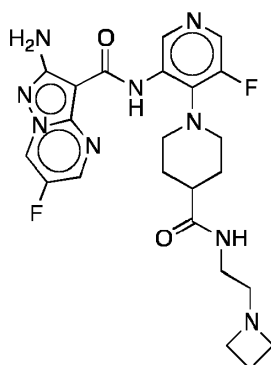
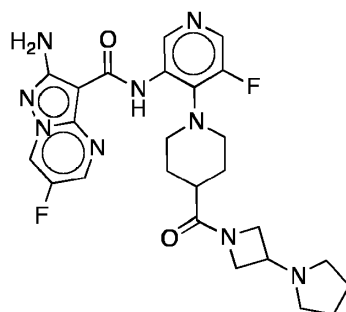
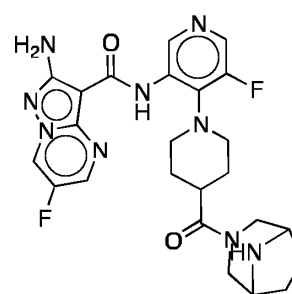
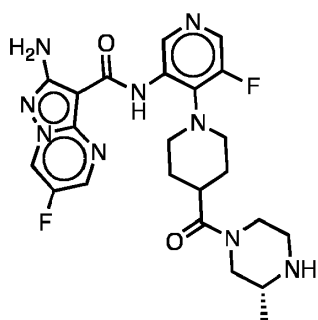
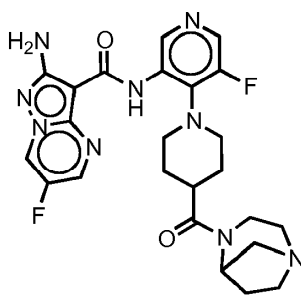
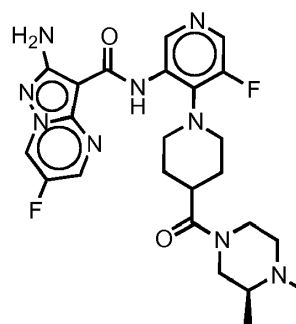
11. Composti di una qualsiasi delle rivendicazioni 7 e 8(I), in cui due occorrenze di J^G sullo stesso atomo, insieme all'atomo a cui sono uniti, formano un anello a 3-6 membri avente 0-2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto o zolfo; opzionalmente in cui l'anello formato dalle due occorrenze di J^G sullo stesso atomo è scelto tra ossetanile o ciclopropile.

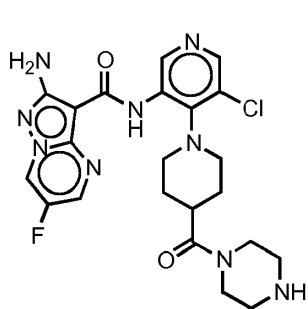
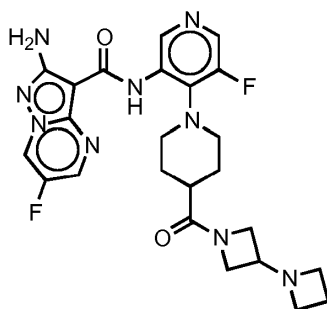
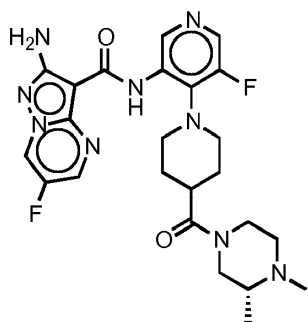
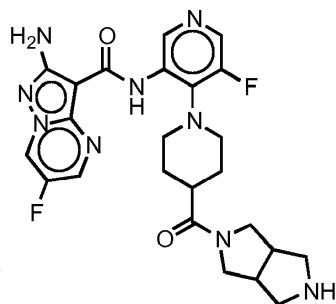
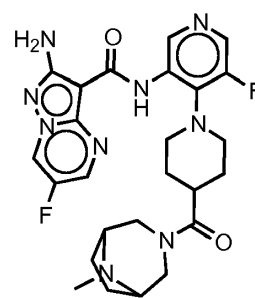
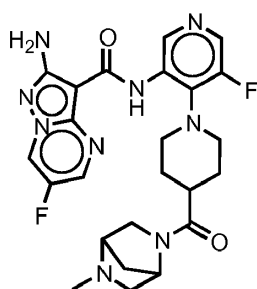
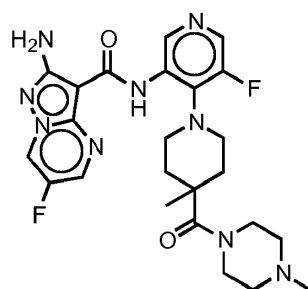
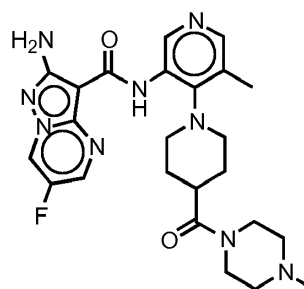
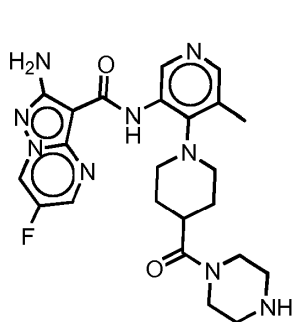
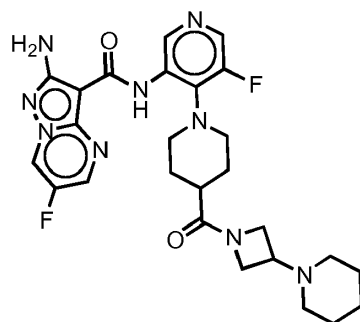
12. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, selezionato indipendentemente da:

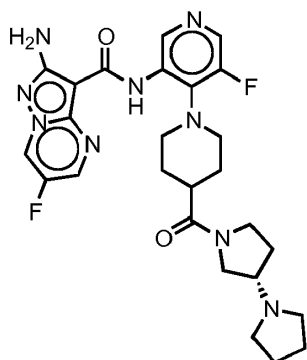
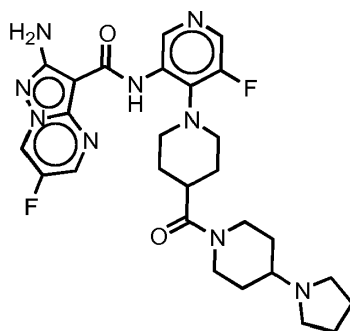
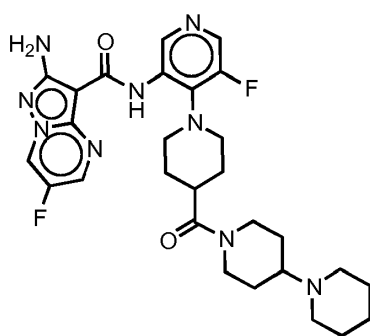
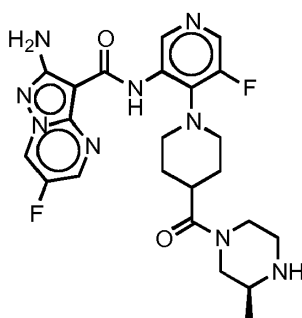
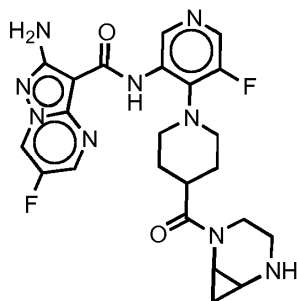
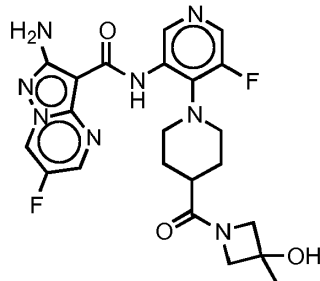
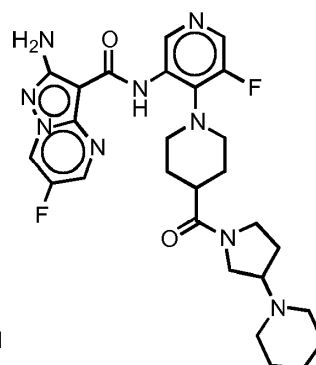
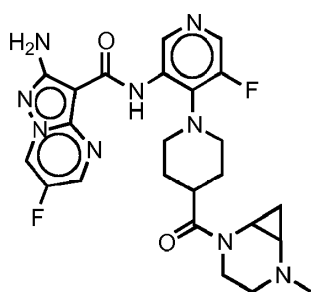
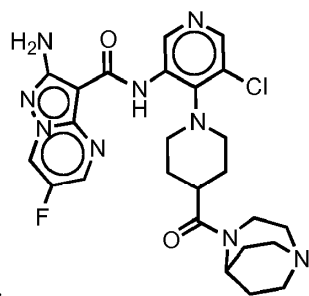
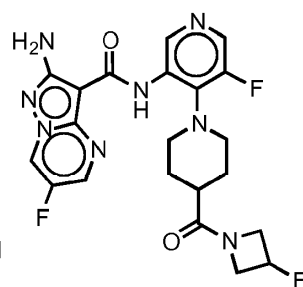
**I-G-1****I-G-2****I-G-3****I-G-4****I-G-5****I-G-6****I-G-7****I-G-8****I-G-9****I-G-10****I-G-11****I-G-12**

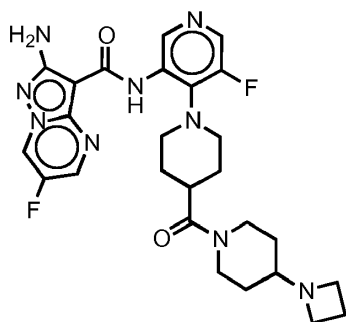
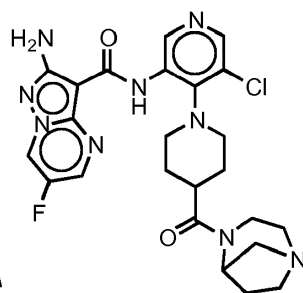
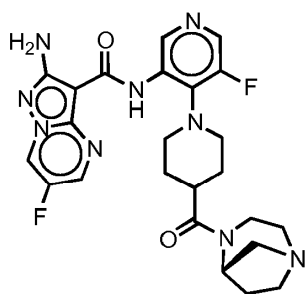
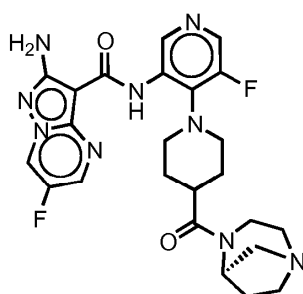
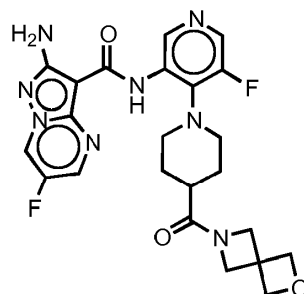
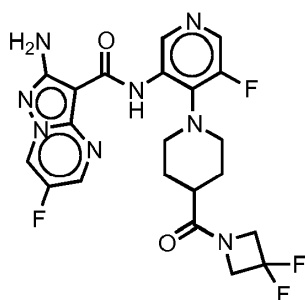
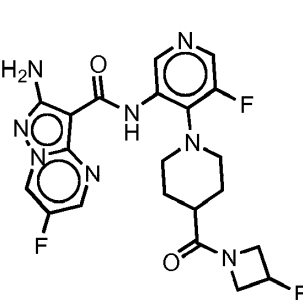
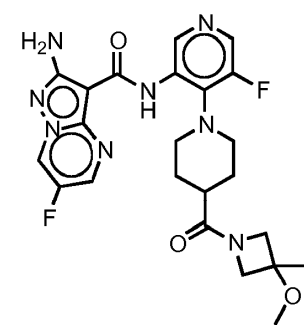
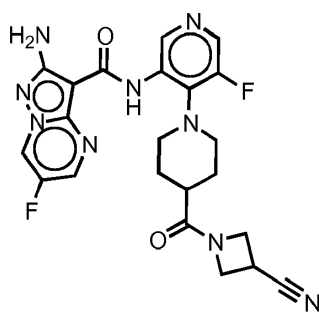
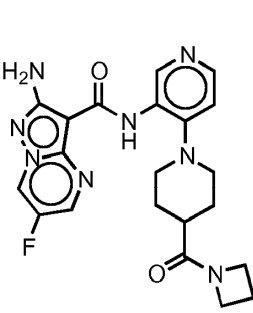
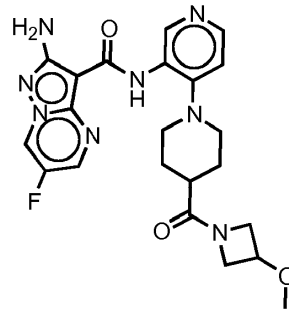
**I-G-13****I-G-14****I-G-15****I-G-16****I-G-18****I-G-19****I-G-20****I-G-21****I-G-22****I-G-23****I-G-24**

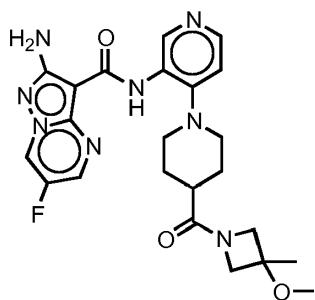
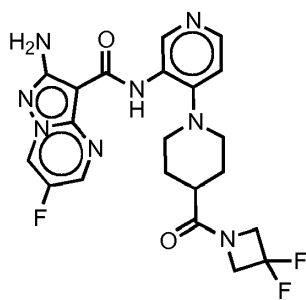
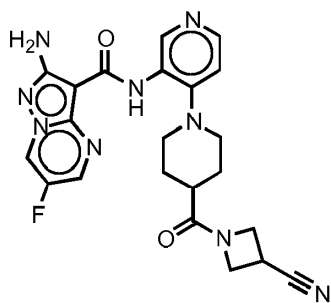
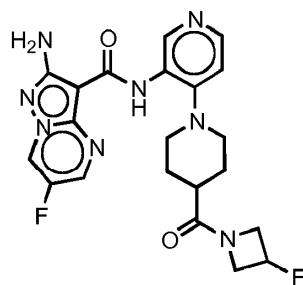
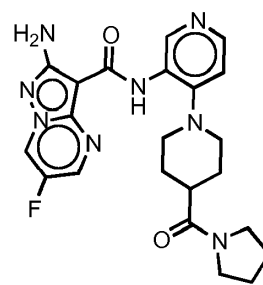
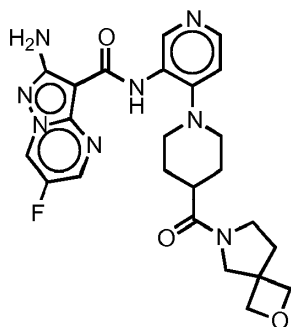
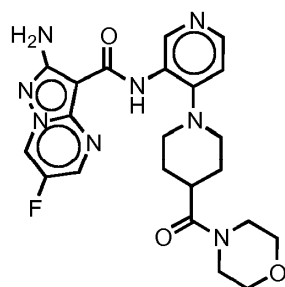
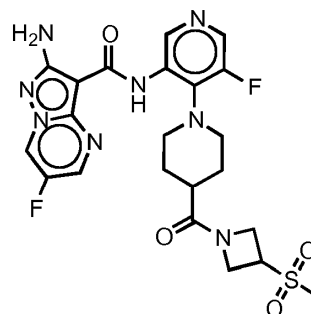
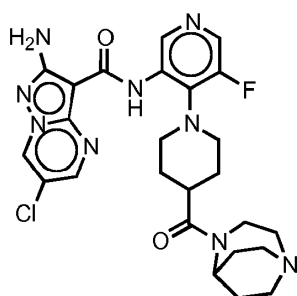
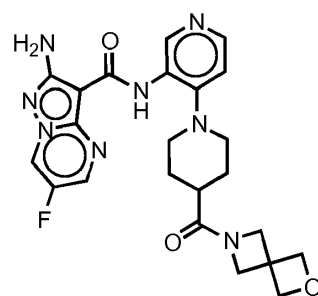
**I-G-25****I-G-26****I-G-27****I-G-28****I-G-29****I-G-30****I-G-31****I-G-32****I-G-33****I-G-34****I-G-35**

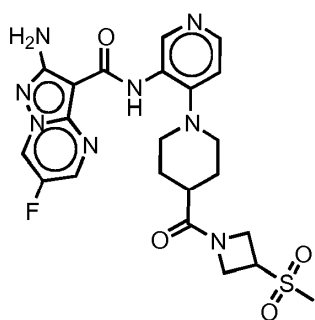
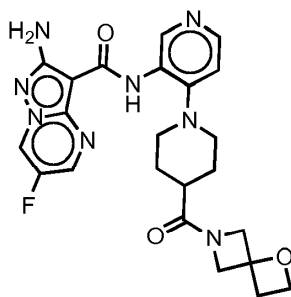
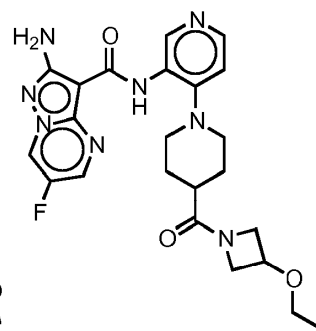
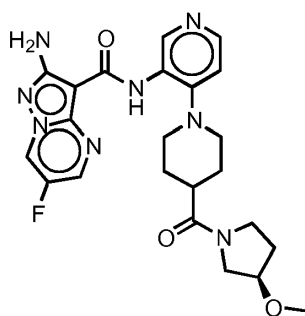
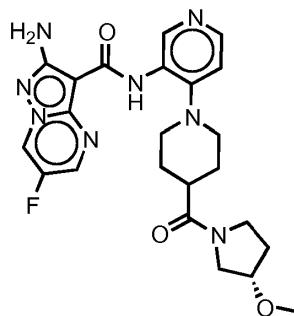
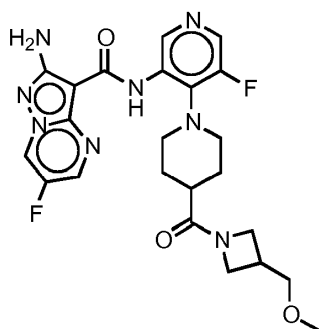
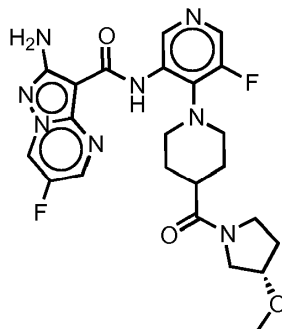
**I-G-36****I-G-37****I-G-38****I-G-40****I-G-41****I-G-42****I-G-43****I-G-44****I-G-45****I-G-46****I-G-47**

**I-G-48****I-G-49****I-G-50****I-G-51****I-G-52****I-G-53****I-G-54****I-G-55****I-G-56****I-G-57**

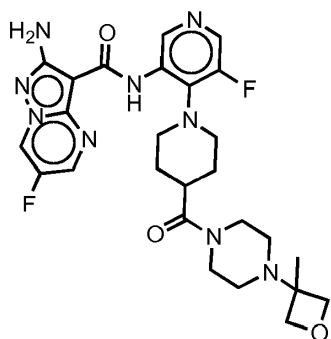
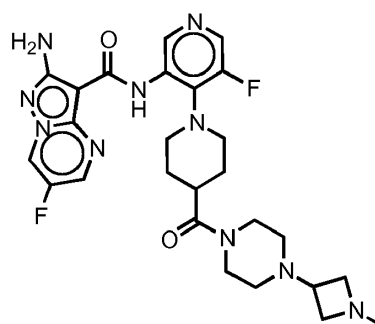
**I-G-58****I-G-59****I-G-60****I-G-61****I-G-62****I-G-63****I-G-64****I-G-65****I-G-66****I-G-67**

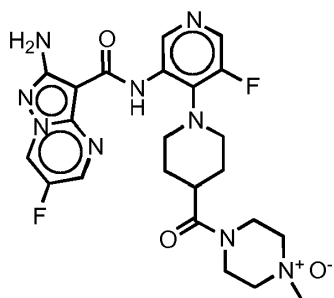
**I-G-68****I-G-69****I-G-70****I-G-71****I-G-72****I-G-73****I-G-74****I-G-75****I-G-76****I-G-77****I-G-78**

**I-G-79****I-G-80****I-G-81****I-G-82****I-G-83****I-G-84****I-G-85****I-G-86****I-G-87****I-G-88**

**I-G-89****I-G-90****I-G-91****I-G-93****I-G-94****I-G-98****I-G-99**

o selezionato da:

**I-G-92****I-G-95**

**I-G-96**

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

13. Composizione farmaceutica comprendente un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

14. Composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 o una composizione farmaceutica della rivendicazione 13 per l'uso nel trattamento del cancro in un paziente.

15. Composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o una composizione farmaceutica della rivendicazione 13 per l'uso come rivendicato nella rivendicazione 14, l'uso comprendendo inoltre la somministrazione a detto paziente di un agente terapeutico aggiuntivo scelto indipendentemente da un agente dannoso per il DNA; in cui detto agente terapeutico aggiuntivo è appropriato per la malattia da trattare; e detto agente terapeutico aggiuntivo viene somministrato insieme a detto composto come forma di dosaggio singola o separatamente da detto composto come

parte di una forma di dosaggio multipla; facoltativamente:

in cui (I) detto agente dannoso per il DNA è trattamento di chemioterapia o radioterapia selezionato; facoltativamente in cui l'agente dannoso per il DNA è un agente alchilante scelto tra Temozolomide; o:

in cui (II) detto agente dannoso per il DNA è selezionato indipendentemente da radiazioni ionizzanti, neocarzinostatina radiomimetica, un agente platinante, un inibitore di Topo I, un inibitore di Topo II, un antimetabolita, un agente alchilante, un alchil solfonati o un antibiotico; facoltativamente

in cui (i) detto agente dannoso per il DNA è selezionato indipendentemente da radiazione ionizzante, un agente platinante, un inibitore di Topo I, un inibitore di Topo II o un antibiotico; o:

in cui (ii) detto agente dannoso per il DNA è scelto indipendentemente da radiazione ionizzante, un agente platinante, un inibitore di Topo I, un inibitore di Topo II, un antimetabolita, un agente alchilante o un alchil solfonati; facoltativamente:

in cui (a) detto agente platinante è selezionato indipendentemente da Cisplatino, Oxaliplatino, Carboplatino, Nedaplatino, Lobaplatino, Triplatino Tetranitrato, Picoplatino, Satraplatino, ProLindac e Aroplatino; detto inibitore di Topo I è selezionato tra

Camptotecina, Topotecan, Irinotecan/SN38, Rubitecan e Belotecan; detto inibitore di Topo II è scelto tra Etoposide, Daunorubicina, Doxorubicina, Aclarubicina, Epirubicina, Idarubicina, Amrubicina, Pirarubicina, Valrubicina, Zorubicin e Teniposide; detto antimetabolita è selezionato tra Aminopterin, Metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Pentostatina, Cladribina, Clofarabina, Fludarabina, Tioguanina, Mercaptopurina, Fluorouracile, Capecitabina, Tegafur, Carmofur, Floxuridina, Citarabina, Gemcitabina, Azacitidina e Citidina. detto agente alchilante è scelto tra Meclore-
retamina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Trofosfamide, Clorambucil, Melfalan, Prednimustine, Bendamustine, Uramustine, Estramustine, Carmustine, Lomustine, Semustine, Fotemustine, Nimustine, Ranimustine, Busulsolte, Treboptozocina, ThiofansulTE, Treboptozo-
cina, Thiamustine Triaziquone, Trietilenemelamina, Procarbazina, Dacarbazina, Temozolomide, Altretamina, Mitobronitolo, Actinomicina, Bleomicina, Mitomicina e Plicamicina; facoltativamente:

in cui (aa) detto agente platinante è selezionato in-
dipendentemente da Cisplatino, Oxaliplatino, Carbo-
platino, Nedaplatino o Satraplatino; detto inibitore
di Topo I è scelto tra Camptotecina, Topotecan, iri-
notecan/SN38, rubitecan; detto inibitore di Topo II è
scelto da Etoposide; detto antimetabolita è scelto

tra metotrexato, pemetrexed, tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina o 5-fluorouracile; detto agente alchilante è scelto tra mostarde azotate, nitrosouree, triazeni, alchil solfonati, procarbazina o aziridine; e detto antibiotico è scelto da Idrossiurea, Antracicline, Antrace-nedioni o lla famiglia di Streptomyces; o:

in cui (bb) detto agente dannoso per il DNA è selezionato indipendentemente da un agente platinante o radiazione ionizzante; facoltativamente in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è gemcitabina e il cancro è cancro del pancreas; o:

in cui (cc) la chemioradiazione è gemcitabina e radiazione; o:

in cui (b) l'antimetabolita è gemcitabina; o:

in cui (c) l'agente dannoso per il DNA è una radiazione ionizzante; o:

in cui (d) l'agente che danneggia il DNA è un agente platinante selezionato indipendentemente da Cisplatino o Carboplatino; o:

in cui (e) l'agente che danneggia il DNA è un inibitore di Topo II selezionato da Etoposide; o:

in cui (f) l'agente che danneggia il DNA è selezionato indipendentemente da uno o più dei seguenti: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etoposide, temozolomide o radiazione ionizzante; facoltativamente

in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono selezionati da uno o più dei seguenti: gemcitabina, cisplatino o carboplatino ed etoposide.

16. Composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o una composizione farmaceutica della rivendicazione 13 per l'uso come rivendicato nella rivendicazione 14 o nella rivendicazione 15, in cui detto cancro è un tumore solido selezionato tra i seguenti cancri : Orale: cavità buccale, labbro, lingua, bocca, faringe; Cardiaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Polmone: carcinoma broncogeno (a cellule squamose o epidermoide, a piccole cellule indifferenziate, a grandi cellule indifferenziate, adenocarcinoma), carcinoma alveolare (bronchiolare), adenoma bronchiale, sarcoma, linfoma, amartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinale: esofago (carcinoma squamocellulare, laringe, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), stomaco (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), pancreas (adenocarcinoma duttale, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumori carcinoidi, vipoma), intestino tenue o intestini tenui (adenocarcinoma, linfoma, tumori carcinoidi, sarcoma di Karposi, leiomioma, emangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino crasso o in-

testini crassi (adenocarcinoma, adenoma tubulare, adenoma dei villi, amartoma, leiomioma), colon, colon-retto, colon-retto; retto, tratto Genito-urinario: rene (adenocarcinoma, tumore di Wilm [nefroblastoma], linfoma), vescica e uretra (carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule transizionali, adenocarcinoma), prostata (adenocarcinoma, sarcoma), testicolo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionale, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma a cellule interstiziali, fibroma, fibroadenoma, tumori adenomatoidi, lipoma); Fegato: epatoma (carcinoma epatocellulare), colangiocarcinoma, epatoblastoma, angiosarcoma, adenoma epatocellulare, emangioma, vie biliari; Osso: sarcoma osteogenico (osteosarcoma), fibrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma di Ewing, linfoma maligno (sarcoma a cellule del reticolo), mieloma multiplo, cordoma tumorale maligno a cellule giganti, osteocronfroma (esocartilagineo, condrostromasi osteoide, condrostromasi benigno), fibrocondorostoma osteoma e tumori a cellule giganti; Sistema nervoso: cranio (osteoma, emangioma, granuloma, xantoma, osteite deformante), meningi (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosi), cervello (astrocitoma, medulloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, tumore, retigodendroglioma,

tumoreblastoma), neurofibroma del midollo spinale, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecologico/Femminile: utero (carcinoma endometriale), cervice (carcinoma cervicale, displasia cervicale pre-tumorale), ovaie (carcinoma ovarico [cistoadenocarcinoma sieroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma non classificato], tumori a cellule granuloso-tecali, tumori a cellule di Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma a cellule squamose, carcinoma intraepiteliale, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma botrioide (rabbdomiosarcoma embrionale), tube di Falloppio (carcinoma), seno; Pelle: melanoma maligno, carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose, sarcoma di Kaposi, cheratoacantoma, nevi displastici nei nei, lipoma, angioma, dermatofibroma, cheloidi, psoriasi, ghiandola Tiroide: carcinoma papillare della tiroide, carcinoma follicolare della tiroide; carcinoma midollare della tiroide, neoplasia endocrina multipla tipo 2A, neoplasia endocrina multipla tipo 2B, carcinoma midollare della tiroide familiare, feocromocitoma, paraganglioma; e Ghiandole surrenali: neuroblastoma: facoltativamente: in cui detto cancro è selezionato da un cancro del polmone o del pancreas; facoltativamente:

in cui detto cancro è cancro ai polmoni; facoltativamente:

in cui il cancro del polmone è un cancro del polmone non a piccole cellule o un cancro del polmone a piccole cellule; facoltativamente:

in cui (I) il cancro del polmone è il cancro del polmone a piccole cellule e gli agenti terapeutici aggiuntivi sono cisplatino ed etoposide; o

in cui (II) il cancro del polmone è un cancro del polmone non a piccole cellule e gli agenti terapeutici aggiuntivi sono gemcitabina e cisplatino; facoltativamente:

in cui (i) il carcinoma polmonare non a piccole cellule è un carcinoma polmonare non a piccole cellule squamoso; o:

in cui (ii) la terapia del cancro è gemcitabina e radiazioni.

17. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o una composizione farmaceutica della rivendicazione 13 per l'uso come rivendicato nella rivendicazione 14 o rivendicazione 15, in cui (I) detto cancro è selezionato dal cancro del polmone, cancro della testa e del collo, cancro del pancreas, cancro gastrico o cancro al cervello; o:

in cui (II) detto cancro è selezionato tra carcinoma

polmonare non a piccole cellule, carcinoma polmonare a piccole cellule, carcinoma pancreatico, carcinoma delle vie biliari, carcinoma della testa e del collo, carcinoma della vescica, carcinoma del colon-retto, glioblastoma, carcinoma esofageo, carcinoma mammario, carcinoma epatocellulare, o cancro ovarico; facoltativamente in cui il cancro è cancro al seno e l'agente terapeutico aggiuntivo è cisplatino; facoltativamente ad esso in cui il cancro è un cancro al seno triplo negativo.

18. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 in combinazione con un agente terapeutico aggiuntivo selezionato tra gemcitabina, radioterapia o sia gemcitabina che radioterapia insieme, per l'uso nel trattamento del cancro del pancreas.

19. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 per l'uso in un trattamento che aumenta la sensibilità delle cellule di cancro del pancreas a una terapia del cancro scelta da chemioterapia o radiazioni; facoltativamente:

in cui (I) la chemioterapia è gemcitabina; o:

in cui (II) la terapia del cancro è gemcitabina; o:

in cui (III) la terapia del cancro è la radiazione.

20. Composto, o un suo sale farmaceuticamente accet-

tabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o una composizione farmaceutica della rivendicazione 13 in combinazione con gemcitabina (100 nM) e/o radiazioni (6 Gy) per l'uso in un trattamento che inibisce fosforilazione di Chk1 (Ser 345) in una cellula di cancro del pancreas.

21. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 per l'uso in un trattamento che sensibilizza le cellule di cancro del pancreas alla chemioradioterapia in combinazione con la chemioradioterapia.

22. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 per l'uso in un trattamento comprendente (I) radiosensibilizzazione di cellule di cancro del pancreas ipossiche in combinazione con radioterapia; o: comprendente (II) radiosensibilizzazione di cellule di cancro del pancreas ipossiche in combinazione con chemioterapia.

23. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso delle rivendicazioni 21 o 22, in cui detta cellula cancerosa è una cellula cancerosa PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM.

24. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, delle rivendicazioni da 1 a 12, per l'uso in un trattamento che comprende l'interruzione dei punti di

controllo del ciclo cellulare indotti dal danno in combinazione con la radioterapia e/o la gemcitabina.

25. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, delle rivendicazioni da 1 a 12, per l'uso in un trattamento che comprende l'inibizione della riparazione del danno al DNA mediante ricombinazione omologa in una cellula di cancro del pancreas in combinazione con radioterapia e/o gemcitabina.

26. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso delle rivendicazioni da 22 a 25, in cui il composto viene somministrato a una cellula di cancro del pancreas; facoltativamente in cui le cellule cancerose del pancreas sono derivate da una linea cellulare pancreatica selezionata da PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1.

27. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 per l'uso in un trattamento che comprende (I) trattare il cancro del polmone non a piccole cellule in combinazione con uno o più dei seguenti agenti terapeutici aggiuntivi: Cisplatino o Carboplatino, Etoposide e radiazioni ionizzanti; o:

(II) promuovere la morte cellulare nelle cellule tumorali; o:

(III) prevenire la riparazione cellulare dai danni al DNA; o:

(IV) inibire l'ATR in un campione biologico comprendente la fase di mettere a contatto un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 con detto campione biologico; facoltativamente in cui detto campione biologico è una cellula; o:

(V) sensibilizzare le cellule agli agenti dannosi per il DNA.

28. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 13, per l'uso come rivendicato nelle rivendicazioni da 15 a 27, in cui (I) detta cellula è una cellula cancerosa avente difetti nella cascata di segnalazione ATM; facoltativamente:

in cui (i) detto difetto è espressione o attività alterata o uno o più o i seguenti: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1; o:

in cui (ii) detto difetto è espressione o attività alterata di uno o più dei seguenti: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

in cui (II) detto cancro, cellula cancerosa o cellula ha un difetto in una proteina di riparazione per escissione di base; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2,

NEIL3 (DNA glicosilasi); APE1, APEX2 (AP endonucleasi); LIG1, LIG3 (DNA ligasi I e III); XRCC1 (accessorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleotide chinasi e fosfatasi); PARP1, PARP2 (Poli(ADP-Ribosio) Polimerasi); PolB, PolG (polimerasi); FEN1 (endonucleasi) o Aprataxin; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è PARP1, PARP2 o PolB; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è PARP1 o PARP2.

29. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 13, per l'uso come rivendicato nelle rivendicazioni da 14 a 27 in cui detta cellula è una cellula cancerosa che esprime oncogeni dannosi per il DNA; facoltativamente in cui detta cellula tumorale l'espressione o l'attività alterate di uno o più dei seguenti: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Cyclin E, Cyclin A e Rb.

30. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 13 per l'uso come rivendicato nelle rivendicazioni da 15 a 27 l'uso comprendendo inoltre la somministrazione a detto paziente di un agente terapeutico aggiuntivo in cui detto agente inibisce o modula una proteina di

riparazione dell'escissione di base; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è scelta tra UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA glicosilasi); APE1, APEX2 (AP endonucleasi); LIG1, LIG3 (DNA ligasi I e III); XRCC1 (accessorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleotide chinasi e fosfatasi); PARP1, PARP2 (Poli(ADP-Ribosio) Polimerasi); PolB, PolG (polimerasi); FEN1 (endonucleasi) o Aprataxin; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è scelta da PARP1, PARP2 o PolB; facoltativamente in cui la proteina di riparazione per escissione di base è scelta da PARP1 o PARP2; facoltativamente in cui detto agente è selezionato da Olaparib (noto anche come AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (noto anche come BSI-201 o SAR240550), Veliparib (noto anche come ABT-888), Rucaparib (noto anche come PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.