

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3461834

DAL TITOLO:

“STEROIDI NEUROATTIVI”

*** **

Descrizione

Arte correlata

[0001] La presente domanda rivendica la priorità ai sensi dell'art. 35 del Codice degli Stati Uniti, par. 119(e) della domanda di brevetto statunitense provvisoria U.S.S.N 61/779,735, depositata il 13 marzo 2013.

Stato dell'arte dell'invenzione

[0002] L'eccitabilità del cervello è definita come il livello di eccitazione di un animale, un continuum che va dal coma alle convulsioni, ed è regolato da vari neurotrasmettitori. In generale, i neurotrasmettitori sono responsabili della regolazione della conduttanza degli ioni attraverso le membrane neuronali. A riposo, la membrana neuronale possiede un potenziale (o tensione di membrana) di circa -70 mV, l'interno della cellula è negativo rispetto alla parte esterna della cellula. Il potenziale (tensione) è il risultato di equilibrio di ioni (K⁺, Na⁺, Cl⁻, anioni organici) attraverso la membrana semipermeabile neuronale. I neurotrasmettitori sono immagazzinati in vescicole presinaptiche e vengono rilasciati come risultato di potenziali d'azione neuronali. Una volta rilasciato nella fessura sinaptica, un trasmettitore chimico

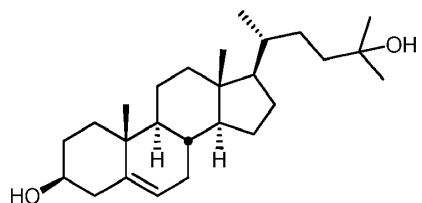
eccitatorio come l'acetilcolina causerà la depolarizzazione della membrana (variazione del potenziale da -70 mV a -50 mV). Questo effetto è mediato dai recettori nicotinici postsinaptici che sono stimolati dall'acetilcolina per aumentare la permeabilità della membrana degli ioni Na⁺. Il ridotto potenziale di membrana aumenta la probabilità di generare un potenziale di azione postsinaptico, che equivale a un aumento dell'eccitabilità neuronale.

[0003] I recettori NMDA sono altamente espressi nel sistema nervoso centrale e sono coinvolti nella trasmissione sinaptica eccitatoria. L'attivazione di questi recettori contribuisce alla plasticità sinaptica in alcune circostanze e all'eccitotossicità negli altri. Questi recettori sono canali ionici attivati da ligando che ammettono Ca²⁺ dopo il legame dei neurotrasmettitori con glutammato e glicina e sono fondamentali per la neurotrasmissione eccitatoria e per la normale funzione del sistema nervoso centrale. I recettori NMDA sono complessi eteromerici composti da subunità NR1, NR2 e/o NR3 e possiedono distinti siti di riconoscimento per ligandi esogeni ed endogeni. Questi siti di riconoscimento includono siti di legame per glicina e agonisti e modulatori del glutammato. I modulatori positivi possono essere utili come agenti terapeutici con potenziali usi clinici come potenziatori cognitivi e nel trattamento di disturbi psichiatrici in cui la trasmissione glutammatergica è ridotta o difettosa (vedere, ad es., Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325). Al contrario, i modulatori negativi possono essere utili come agenti terapeutici con potenziali usi clinici nel trattamento di

disturbi psichiatrici in cui la trasmissione glutammatergica è patologicamente aumentata (ad es., depressione resistente al trattamento).

[0004] Gli steroidi neuroattivi come il pregnenolone solfato (PS) hanno dimostrato di esercitare effetti modulatori diretti su diversi tipi di recettori del neurotrasmettitore, come i recettori GABAA, glicina, AMPA, kainato e NMDA. I recettori NMDA sono positivamente modulati da PS; tuttavia, il grado di modulazione varia considerevolmente, *ad esempio*, a seconda della composizione della subunità del recettore.

[0005] Oltre a PS, è stato dimostrato che molti altri 3 β -idrossi steroidi potenziano i recettori NMDA (vedere, ad es., Paul et al., J. Pharm. e Exp. Ther. 1994, 271, 677-682). Recentemente, un derivato steroide 3 β -idrossi-ergost-5-ene, denominato Org-1, è stato riportato come modulatore positivo di NMDA (NR1a/NR2A). Si è trovato che Org-1 modula in modo selettivo NMDA su GABAA (vedere, ad es., Madau et al., Program No. 613.2/B87. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Connick et al., Program No. 613.1/B86. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Paul et al., J. Neurosci. 2013, 33, 17290-17300).



Org-1

[0006] Sono necessari nuovi e migliorati steroidi neuroattivi che modulano l'eccitabilità del cervello per la prevenzione e il trattamento

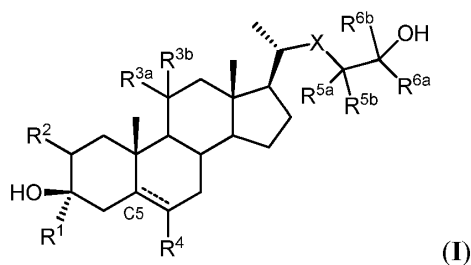
delle condizioni correlate al sistema nervoso centrale. I composti, le composizioni e i metodi qui descritti sono diretti verso questo fine.

Sommario dell'invenzione

[0007] Gli inventori della presente invenzione, durante una continua esplorazione di analoghi di Org-1 per la modulazione NMDA, una parte dei quali è descritta in WO-A-2013/036835, hanno scoperto diverse combinazioni specifiche di elementi che forniscono ai modulatori NMDA proprietà comparativamente superiori. Ad esempio, come mostrato nella Tabella 1, i composti recanti un *beta*-idrogeno a C₅ sono sfavoriti rispetto ai composti contenenti *alfa*-idrogeno C₅ o doppio legame attraverso C₅-C₆ a causa della perdita di potenziamento del recettore NMDA. La rimozione del metile in C₂₁ provoca anche una significativa perdita di potenziamento NMDA. Si prevede che la disostituzione in C₃ aumenti la stabilità metabolica di questi composti ed è quindi una caratteristica preferenziale dell'invenzione. È stato dimostrato che la fluorizzazione sulla catena laterale C₁₇ migliora la potenza e limita il potenziamento massimo del recettore NMDA quando viene testato con una concentrazione di composto di 1 µm. È stato dimostrato che un alcol terminale secondario o terziario sulla catena laterale C₁₇ migliora la potenza e limita il potenziamento massimo del recettore NMDA quando viene testato con una concentrazione di 1 µm di composto, ed è quindi una caratteristica preferita dell'invenzione, con un preferenza per gruppi più voluminosi all'estremità terminale contenente 2-3 atomi di carbonio o un gruppo comprendente la sostituzione di fluoro. Si prevede che tali

proprietà limitino il rischio di indurre la neurotossicità determinata dal glutammato rispetto ai composti che raggiungono un maggiore potenziamento massimo del recettore NMDA. I composti della presente invenzione comprendono varie combinazioni di queste caratteristiche specificate per fornire modulatori NMDA superiori.

[0008] Pertanto, in un aspetto, sono previsti composti di Formula (I),



e suoi sali farmaceuticamente accettabili;

in cui:

R¹ è alifatico sostituito o non sostituito;

R² è idrogeno, alogeno, C₁₋₆ alchile sostituito o non sostituito, ciclopropile sostituito o non sostituito, o -OR^{A2}, in cui R^{A2} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito;

R^{3a} è idrogeno o -OR^{A3}, in cui R^{A3} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito, e R^{3b} è idrogeno; oppure R^{3a} e R^{3b} sono uniti a formare un gruppo osso (=O);

R⁴ è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, o alogeno;

X è -C(R^X)₂- o -O-, in cui R^X è idrogeno o fluoro, oppure un gruppo R^X e R^{5b} sono uniti per formare un doppio legame;

R^{5a} è idrogeno; R^{5b} è idrogeno o fluoro;

R^{6a} è un gruppo non idrogeno scelto dal gruppo costituito dai gruppi alchile sostituito e non sostituito, alchenile sostituito e non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito e non sostituito, eterociclice sostituito e non sostituito, arile sostituito e non sostituito e eteroarile sostituito e non sostituito, in cui il gruppo non idrogeno è opzionalmente sostituito con fluoro; e

R^{6b} è idrogeno o un gruppo alchilico sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro;

----- rappresenta un legame singolo o doppio, purché sia presente un singolo legame, quindi l'idrogeno a C5 è nella configurazione *alfa*; e inoltre a condizione che:

(1) almeno uno tra R^X e R^{5b} sia fluoro; o

(2) almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} sia un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro; o

(3) R^{6a} sia un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio.

[0009] In un altro aspetto, sono previste composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

[0010] In ancora un altro aspetto, è fornito un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo per trattare o prevenire una condizione correlata al sistema nervoso centrale associata a modulazione NMDA comprendente la somministrazione a un soggetto

che ne ha bisogno di una quantità efficace di un suo composto o suo sale farmaceuticamente accettabile, o sua composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, la condizione correlata al sistema nervoso centrale è un disturbo dell'adattamento, disturbo d'ansia (compreso disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress, fobia sociale e disturbo d'ansia generalizzato), disturbo cognitivo (incluso morbo di Alzheimer e altre forme di demenza), disturbo dissociativo, disturbo alimentare, disturbo dell'umore (inclusa depressione, disturbo bipolare e disturbo distimico), schizofrenia o altri disturbi psicotici (incluso disturbo schizoaffettivo), disturbo del sonno (inclusa insonnia), disturbo correlato all'abuso di sostanze, disturbo della personalità (compresi ossessivo-compulsivi disturbo della personalità), disturbi dello spettro autistico (compresi quelli che coinvolgono mutazioni del gruppo di proteine Shank), disturbo dello sviluppo neurologico (compresa la sindrome di Rett), dolore (incluso dolore acuto e cronico), disturbi epilettici (incluso stato epilettico e forme monogeniche di epilessia quali malattia di Dravet e complesso della sclerosi tuberosa (TSC)), ictus, lesione cerebrale traumatica, disturbo del movimento (inclusa malattia di Huntington e morbo di Parkinson) e tinnito. In alcune forme di realizzazione, questi composti possono essere usati per indurre sedazione o anestesia.

[0011] Altri scopi e vantaggi risulteranno evidenti agli esperti nel ramo da una considerazione di Descrizione dettagliata, Esempi e Rivendicazioni seguenti.

Definizioni

Definizioni chimiche

[0012] Le definizioni di specifici gruppi funzionali e termini chimici sono descritte in maggior dettaglio di seguito. Gli elementi chimici sono identificati in accordo alla tavola periodica degli elementi, versione CAS, il Manuale di chimica e fisica, 75^a ed., copertina interna e i gruppi funzionali specifici sono generalmente definiti come ivi descritti. Inoltre, i principi generali della chimica organica, così come le specifiche frazioni funzionali e reattività, sono descritti in Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith e March, Advanced Chemical Chemistry di marzo, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Trasformazioni organiche complete, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0013] Quando viene elencato un intervallo di valori, si intende includere ogni valore e sotto-intervallo all'interno dell'intervallo. Ad esempio "C₁₋₆ alchile" è inteso per comprendere C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, e C₅₋₆ alchile.

[0014] I seguenti termini intendono avere i significati qui presentati di seguito e sono utili per comprendere la descrizione e lo scopo previsto della presente invenzione. Nel descrivere l'invenzione, che può includere composti, composizioni farmaceutiche contenenti tali composti e metodi d'uso di tali composti e composizioni, i seguenti termini,

se presenti, hanno i seguenti significati, se non diversamente indicato. Si dovrebbe anche comprendere che quando descritto nel presente documento, qualsiasi delle frazioni definite di seguito possono essere sostituite con una varietà di sostituti, e che le rispettive definizioni sono destinate a includere tali frazioni sostituite all'interno della loro portata come riportato di seguito. Salvo diversa indicazione, il termine "sostituito" deve essere definito come indicato di seguito. Dovrebbe essere inoltre compreso che i termini "gruppi" e "radicali" possono essere considerati intercambiabili quando usati qui. Gli articoli "un" e "una" possono essere qui usati per riferirsi a uno o a più di uno (*ovvero* almeno uno) degli oggetti grammaticali dell'articolo. A titolo di esempio "un analogo" significa un analogo o più di un analogo.

[0015] "Alifatico" si riferisce a un gruppo alchilico, alchenilico, alchinilico o carbocicilico, come qui definito.

[0016] "Alchile" si riferisce a un radicale di un gruppo idrocarburico saturo a catena lineare o ramificata avente da 1 a 20 atomi di carbonio ("C₁₋₂₀ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 12 atomi di carbonio ("C₁₋₁₂ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 10 atomi di carbonio ("C₁₋₁₀ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 9 atomi di carbonio ("C₁₋₉ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 8 atomi di carbonio ("C₁₋₈ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 7 atomi di carbonio ("C₁₋₇ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico

presenta da 1 a 6 atomi di carbonio ("C₁₋₆ alchile", indicato qui anche come "alchile inferiore"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 5 atomi di carbonio ("C₁₋₅ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 4 atomi di carbonio ("C₁₋₄ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 3 atomi di carbonio ("C₁₋₃ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 1 a 2 atomi di carbonio ("C₁₋₂ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha 1 atomo di carbonio ("C₁ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchilico ha da 2 a 6 atomi di carbonio ("C₂₋₆ alchile"). Esempi di gruppi C₁₋₆ alchile includono metile (C₁), etile (C₂), n-propile (C₃), isopropile (C₃), n-butile (C₄), terz-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), n-butile (C₅), 3-pentanile (C₅), amile (C₅), neopentile (C₅), 3-metil-2-butanile (C₅), amile terziario (C₅), e n-esile (C₆). Ulteriori esempi di gruppi alchilici includono n-eptile (C₇), n-ottile (C₈) e simili. Se non diversamente specificato, ciascuna istanza di un gruppo alchilico è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero*, non sostituita (un "alchile non sostituito") o sostituita (un "alchile sostituito") con uno o più sostituti; *ad es.* da 1 a 5 sostituti, da 1 a 3 sostituti o 1 sostituto. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchilico è C₁₋₁₀ alchile non sostituito (*ad es.* -CH₃). In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchilico è C₁₋₁₀ alchile sostituito. Abbreviazioni comuni di alchile includono Me(-CH₃), Et(-CH₂CH₃), iPr(-CH(CH₃)₂), nPr(-CH₂CH₂CH₃), n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃) o i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂).

[0017] Come qui usato, "alchilene", "alchenilene" e "alchinilene" si riferiscono a un radicale bivalente di un gruppo alchilico, alchenile e alchinile, rispettivamente. Quando viene fornito un intervallo o un numero di atomi di carbonio per un particolare gruppo "alchilenico", "alchenilenico" e "alchinilenico", si comprende che l'intervallo o numero si riferisce all'intervallo o al numero di atomi di carbonio nella catena bivalente lineare di carbonio. I gruppi "alchilenico", "alchenilenico" e "alchinilenico" possono essere sostituiti o non sostituiti con uno o più sostituti come qui descritto.

[0018] "Alchilene" si riferisce ad un gruppo alchilico in cui due idrogeni vengono rimossi per fornire un radicale bivalente e che possono essere sostituiti o non sostituiti. I gruppi alchilenici non sostituiti includono, ma non sono limitati a, metilene (-CH₂-), etilene(-CH₂CH₂-), propilene(-CH₂CH₂CH₂-), butilene(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentilene(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), esilene(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) e simili. Gruppi alchilenici esemplificativi sostituiti, *ad es.* sostituiti con uno o più gruppi alchilici (metil), includono ma non sono limitati a, metilene sostituito(-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂-), etilene sostituito(-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), propilene sostituito(-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) e simili.

[0019] "Alchenile" si riferisce a un radicale di un gruppo idrocarburico a catena lineare o ramificata avente da 2 a 20 atomi di carbonio, uno o più doppi legami carbonio-carbonio (*ad es.* 1, 2, 3 o 4

doppi legami carbonio-carbonio) e opzionalmente uno o più tripli legami carbonio-carbonio (*ad es.* 1, 2, 3 o 4 tripli legami carbonio-carbonio) ("C₂₋₂₀ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, l'alchenile non contiene alcun triplo legame. In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 10 atomi di carbonio ("C₂₋₁₀ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 9 atomi di carbonio ("C₂₋₉ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 8 atomi di carbonio ("C₂₋₈ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 7 atomi di carbonio ("C₂₋₇ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 6 atomi di carbonio ("C₂₋₆ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 5 atomi di carbonio ("C₂₋₅ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 4 atomi di carbonio ("C₂₋₄ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico presenta da 2 a 3 atomi di carbonio ("C₂₋₃ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchenilico ha 2 atomi di carbonio ("C₂ alchenile"). L'uno o più doppi legami carbonio-carbonio possono essere interni (come in 2-butenile) o terminali (come in 1-butenile). Esempi di gruppi C₂₋₄ alchenile includono etenile (C₂), 1-propenile (C₃), 2-propenile (C₃), 1-butenile (C₄), 2-butenile (C₄), butadienile (C₄) e simili. Esempi di gruppi C₂₋₆ alchenile includono i gruppi C₂₋₄ alchenile sopra menzionati nonché pentenile (C₅), pentadienile (C₅), esenile (C₆) e simili. Ulteriori esempi di alchenile includono eptenile (C₇), ottenile (C₈), ottatrienile (C₈) e simili. Se non

diversamente specificato, ciascuna istanza di un gruppo alchenilico è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero*, non sostituita (un "alchenile non sostituito") o sostituita (un "alchenile sostituito") con uno o più sostituti *ad es.* da 1 a 5 sostituti, da 1 a 3 sostituti o 1 sostituto. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchenilico è C₂₋₁₀ alchenile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchenilico è C₂₋₁₀ alchenile sostituito.

[0020] "Alchilene" si riferisce ad un gruppo alchenilico in cui due idrogeni vengono rimossi per fornire un radicale bivalente e che possono essere sostituiti o non sostituiti. Gruppi di alchenilene bivalenti esemplificativi non sostituiti includono, ma non sono limitati a, etenilene (-CH=CH-) e propenilene (*ad es.* -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-). Gruppi alchenilenici esemplificativi sostituiti, *ad es.* sostituiti con uno o più gruppi alchilici (metil), includono ma non sono limitati a, etilene sostituito (-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃-), propilene sostituito (*ad es.*, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃-), -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃-) e simili.

[0021] "Alchinile" si riferisce a un radicale di un gruppo idrocarburo a catena lineare o ramificata avente da 2 a 20 atomi di carbonio, uno o più doppi legami carbonio-carbonio (*ad es.* 1, 2, 3 o 4 doppi legami carbonio-carbonio) e opzionalmente uno o più tripli legami carbonio-carbonio (*ad es.* 1, 2, 3 o 4 tripli legami carbonio-carbonio) ("C₂₋₂₀ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, l'alchinile non contiene

alcun doppio legame. In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 10 atomi di carbonio ("C₂₋₁₀ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 9 atomi di carbonio ("C₂₋₉ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 8 atomi di carbonio ("C₂₋₈ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 7 atomi di carbonio ("C₂₋₇ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 6 atomi di carbonio ("C₂₋₆ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 5 atomi di carbonio ("C₂₋₅ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 4 atomi di carbonio ("C₂₋₄ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha da 2 a 3 atomi di carbonio ("C₂₋₃ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo alchinilico ha 2 atomi di carbonio ("C₂ alchinile"). L'uno o più tripli legami carbonio-carbonio possono essere interni (come in 2-butinile) o terminali (come in 1-butinile). Esempi di gruppi C₂₋₄ alchinile includono senza limitazione etinile (C₂), 1-propinile (C₃), 2-propinile (C₃), 1-butinile (C₄), 2-butinile (C₄) e simili. Esempi di gruppi C₂₋₆ alchenile includono i gruppi C₂₋₄ alchinile sopra menzionati nonché pentinile (C₅), esinile (C₆) e simili. Ulteriori esempi di alchinile includono eptinile (C₇), ottinile (C₈) e simili. Se non diversamente specificato, ciascuna istanza di un gruppo alchinile è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero*, non sostituita (un "alchinile non sostituito") o sostituita (un "alchinile sostituito") con uno o più sostituti *ad es.* da 1 a 5 sostituti, da 1 a 3 sostituti o 1 sostituto. In alcune forme di

realizzazione, il gruppo alchinilico è C₂₋₁₀ alchinile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchinilico è C₂₋₁₀ alchinile sostituito.

[0022] "Alchinilene" si riferisce ad un gruppo alchinilico lineare in cui due idrogeni vengono rimossi per fornire un radicale bivalente e che possono essere sostituiti o non sostituiti. Gruppi alchinilenici divalenti esemplificativi includono, ma non sono limitati a, etinilene sostituito o non sostituito, propinilene sostituito o non sostituito e simili.

[0023] Il termine "eteroalchile", come usato qui, si riferisce ad un gruppo alchilico, come qui definito, che comprende inoltre 1 o più eteroatomi (*ad es.* 1, 2, 3, o 4) (*ad es.* ossigeno, zolfo, azoto, boro, silicio, fosforo) all'interno della catena originale, in cui uno o più eteroatomi vengono inseriti tra atomi di carbonio adiacenti all'interno della catena di carbonio originale e/o uno o più eteroatomi viene inserito tra un atomo di carbonio e la molecola originale, *ovvero* tra il punto di attacco. In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile si riferisce a un gruppo saturo avente da 1 a 10 atomi di carbonio e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₁₋₁₀ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 9 atomi di carbonio e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₁₋₉ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 8 atomi di carbonio e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₁₋₈ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 7 atomi di carbonio e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₁₋₇ alchile"). In alcune

forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo avente da 1 a 6 atomi di carbonio e 1, 2 o 3 eteroatomi ("eteroC₁₋₆ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 5 atomi di carbonio e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₁₋₅ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 4 atomi di carbonio e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₁₋₄ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 3 atomi di carbonio e 1 eteroatomo ("eteroC₁₋₃ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 1 a 2 atomi di carbonio e 1 eteroatomo ("eteroC₁₋₂ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente 1 atomo di carbonio e 1 eteroatomo ("eteroC₁ alchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchile è un gruppo saturo avente da 2 a 6 atomi di carbonio e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₆ alchile"). Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo eteroalchilico è indipendentemente non sostituita (un "eteroalchile non sostituito") o sostituito (un "eteroalchile sostituito") con uno o più sostituti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchilico è un eteroC₁₋₁₀ alchile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchilico è un eteroC₁₋₁₀ alchile sostituito.

[0024] Il termine "eteroalchenile", come qui usato, si riferisce a un gruppo alchenilico, come qui definito, che comprende inoltre uno o più eteroatomi (*ad es.* 1, 2, 3, o 4) (*ad es.* ossigeno, zolfo, azoto, boro, silicio,

fosforo) in cui uno o più eteroatomi vengono inseriti tra atomi di carbonio adiacenti all'interno della catena di carbonio originale e/o uno o più eteroatomi viene inserito tra un atomo di carbonio e la molecola originale, *ovvero* tra il punto di attacco. In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico si riferisce a un gruppo avente da 2 a 10 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₁₀ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 9 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₉ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 8 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₈ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 7 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₇ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 6 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1, 2 o 3 eteroatomi ("eteroC₂₋₆ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 5 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₅ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 4 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₄ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 3 atomi di carbonio, almeno un doppio legame e 1 eteroatomo ("eteroC₂₋₃ alchenile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchenilico presenta da 2 a 6 atomi di

carbonio, almeno un doppio legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₆ alchenile"). Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo eteroalchenilico è indipendentemente non sostituita (un "eteroalchenile non sostituito") o sostituita (un "eteroalchenile sostituito") con uno o più sostituiti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchenilico è un eteroC₂₋₁₀ alchenile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchenilico è un eteroC₂₋₁₀ alchenile sostituito.

[0025] Il termine "eteroalchinile", come qui usato, si riferisce a un gruppo alchinilico, come qui definito, che comprende inoltre uno o più eteroatomi (*ad es.* 1, 2, 3, o 4) (*ad es.* ossigeno, zolfo, azoto, boro, silicio, fosforo) in cui uno o più eteroatomi vengono inseriti tra atomi di carbonio adiacenti all'interno della catena di carbonio originale e/o uno o più eteroatomi viene inserito tra un atomo di carbonio e la molecola originale, *ovvero* tra il punto di attacco. In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico si riferisce a un gruppo avente da 2 a 10 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₁₀ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 9 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₉ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 8 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₈ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 7 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1, 2, 3 o 4 eteroatomi ("eteroC₂₋₇ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico

presenta da 2 a 6 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1, 2 o 3 eteroatomi ("eteroC₂₋₆ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 5 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₅ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 4 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₄ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 3 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1 eteroatomo ("eteroC₂₋₃ alchinile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroalchinilico presenta da 2 a 6 atomi di carbonio, almeno un triplo legame e 1 o 2 eteroatomi ("eteroC₂₋₆ alchinile"). Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo eteroalchinilico è indipendentemente non sostituita (un "eteroalchinile non sostituito") o sostituita (un "eteroalchinile sostituito") con uno o più sostituiti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchinilico è un eteroC₂₋₁₀ alchinile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroalchinilico è un eteroC₂₋₁₀ alchinile sostituito.

[0026] Come qui usato, "alchilene", "alchenilene", "alchinilene", "eteroalchilene", "eteroalchenilene" ed "eteroalchinilene" si riferiscono a un radicale bivalente di un gruppo alchilico, alchenilico, alchinilico, eteroalchilico, eteroalchenilico, ed eteroalchinilico rispettivamente. Quando viene fornito un intervallo o un numero di atomi di carbonio per un particolare gruppo "alchilenico", "alchenilenico" e "alchinilenico", "eteroalchilenico", "eteroalchenilenico" o "eteroalchinilenico", si

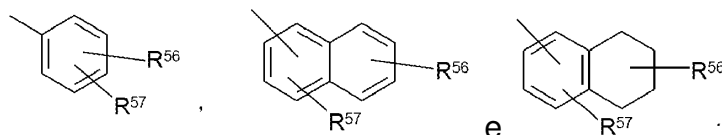
comprende che l'intervallo o numero si riferisce all'intervallo o al numero di atomi di carbonio nella catena bivalente lineare di carbonio. I gruppi "alchilenico", "alchenilenico" e "alchinilenico", "eteroalchilenico", "eteroalchenilenico" ed "eteroalchinilenico" possono essere sostituiti o non sostituiti con uno o più sostituiti come qui descritto.

[0027] "Arile" si riferisce a un radicale di un sistema ad anello aromatico monociclico o policiclico (*ad es.* biciclico o triciclico) $4n+2$ (*ad es.* con 6, 10 o 14 elettroni π condivisi in un array ciclico) avente 6-14 atomi di carbonio ad anello e zero eteroatomi forniti nel sistema ad anello aromatico ("C₆₋₁₄ arile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo arilico presenta sei atomi di carbonio ad anello ("C₆ arile", *ad es.* fenile). In alcune forme di realizzazione, un gruppo arilico presenta dieci atomi di carbonio ad anello ("C₁₀ arile", *ad es.* naftile come 1-naftile e 2-naftile). In alcune forme di realizzazione, un gruppo arilico presenta quattordici atomi di carbonio ad anello ("C₁₄ arile", *ad es.* antracile). "Arile" include anche sistemi ad anello in cui l'anello arilico, come definito sopra, è fuso con uno o più gruppi carbociclici o eterociclici in cui il radicale o punto di attacco è sull'anello arilico, e in tali casi, il numero di atomi di carbonio continua a indicare il numero di atomi di carbonio nel sistema ad anello arilico. Tipici gruppi arilici includono, ma non sono limitati a, gruppi derivati da aceantrilene, acenaftilene, acefenantrilene, antracene, azulene, benzene, crisene, coronene, fluorantene, fluorene, esacene, esafene, esalene, as-indacene, s-indacene, indano, indene, naftalene, octacene, octafene, octalene, ovalene, penta-2,4-diene, pentacene,

pentalene, pentafene, perilene, fenalene, fenantrene, picene, pleiadene, pirene, pirantrene, rubicene, trifenilene e trinaftalene. In particolare, gruppi arilici includono fenile, naftile, indenile e tetraidronaftile. Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo arilico è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero* non sostituita (un "arile non sostituito") o sostituita (un "arile sostituito") con uno o più sostituti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo arilico è C₆₋₁₄ arile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo arilico è C₆₋₁₄ arile sostituito.

[0028] In alcune forme di realizzazione, un gruppo arilico sostituito con uno o più gruppi scelti da alogeno, C₁-C₈ alchile, C₁-C₈ aloalchile, ciano, idrossi, C₁-C₈ alcossi e ammino.

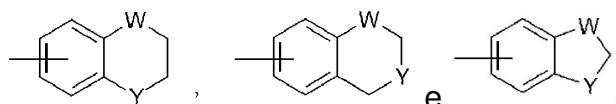
[0029] Esempi di arili sostituiti rappresentativi includono i seguenti



in cui uno tra R⁵⁶ e R⁵⁷ possono rappresentare idrogeno e almeno uno di R⁵⁶ e R⁵⁷ è scelto ciascuno indipendentemente da C₁-C₈ alchile, C₁-C₈ aloalchile, eterociclice da 4-10 elementi, alcanole, C₁-C₈ alcossi, eteroarilossi, alchilammino, arilammino, eteroarilammino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵¹SOR⁵⁹NR⁵¹SO₂R⁵⁹, COOalchile, COOarile, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹. SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alchile, SOalchile, SO₂alchile, Sarile, SOarile, SO₂arile o R⁵⁶ e R⁵⁷ possono essere uniti per

formare un anello ciclico (saturato o insaturo) da 5 a 8 atomi, opzionalmente contenente uno o più eteroatomi scelti dal gruppo N, O o S. R^{60} e R^{61} sono indipendentemente idrogeno, C_1 - C_8 alchile, C_1 - C_4 aloalchile, C_3 - C_{10} cicloalchile, eterocicliche da 4-10 elementi, C_6 - C_{10} arile, C_6 - C_{10} arile sostituito, eteroarile da 5-10 elementi o eteroarile sostituito da 5-10 elementi.

[0030] Altri gruppi arilici rappresentativi aventi un gruppo eterociclico fuso comprendono quanto segue:



in cui ogni W è scelto da $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O e S; e ogni Y è scelto da carbonile, NR^{66} , O e S e R^{66} è indipendentemente idrogeno, C_1 - C_8 alchile, C_3 - C_{10} cicloalchile, eterocicliche da 4-10 elementi, C_6 - C_{10} arile ed eteroarile da 5-10 elementi.

[0031] "Arile fuso" si riferisce a un arile avente due dei suoi atomi di carbonio ad anello in comune con un secondo anello arilico o eteroarilico o con un anello carbociclico o eterociclico.

[0032] "Aralchile" è un sottoinsieme di alchile e arile, come qui definito, e si riferisce a un gruppo alchile opzionalmente sostituito, sostituito da un gruppo arilico opzionalmente sostituito.

[0033] "Eteroarile" si riferisce a un radicale di un sistema ad anello aromatico monociclico o biciclico $4n+2$ da 5-10 elementi (*ad es.* avente 6 o 10 elettroni π condivisi in un array ciclico) avente atomi di carbonio ad anello e 1-4 eteroatomi ad anello forniti nel sistema ad anello

aromatico, in cui ciascun eteroatomo è indipendentemente scelto da azoto, ossigeno e zolfo ("eteroarile da 5-10 elementi"). In gruppi eteroarilici che contengono uno o più atomi di azoto, il punto di attacco può essere un atomo di carbonio o di azoto, come consentito dalla valenza. I sistemi ad anello biciclico eteroarilico possono includere uno o più eteroatomi in uno o entrambi gli anelli. "Eteroarile" include sistemi ad anello in cui l'anello eteroarilico, come definito sopra, è fuso con uno o più gruppi carbociclici o eterociclici in cui il punto di attacco è sull'anello eteroarilico, e in tali casi, il numero di atomi di carbonio continua a indicare il numero di elementi ad anello nel sistema ad anello eteroarilico. "Eteroarile" include anche sistemi ad anello in cui l'anello eteroarile, come definito sopra, è fuso con uno o più gruppi arilici in cui il punto di attacco è sull'anello arilico o eteroarilico e, in tali casi, il numero di elementi dell'anello designa il numero di elementi dell'anello nel sistema ad anello fuso (arilico/eteroarilico). Gruppi eteroarilici biciclici in cui un anello non contiene un eteroatomo (*ad es.* indolile, chinolinile, carbazolile e simili) il punto di attacco può essere su uno degli anelli, *ovvero* l'anello recanti un eteroatomo (*ad es.* 2-indolile) o l'anello che non contiene un eteroatomo (*ad es.* 5-indolile).

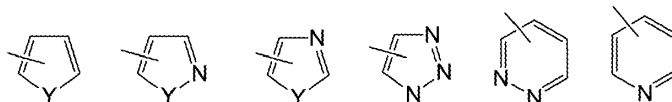
[0034] In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroarilico è un radicale di un sistema ad anello aromatico da 5-10 elementi avente atomi di carbonio ad anello e 1-4 eteroatomi ad anello forniti nel sistema ad anello aromatico, in cui ciascun eteroatomo è indipendentemente scelto da azoto, ossigeno e zolfo ("eteroarile da 5-10 elementi"). In

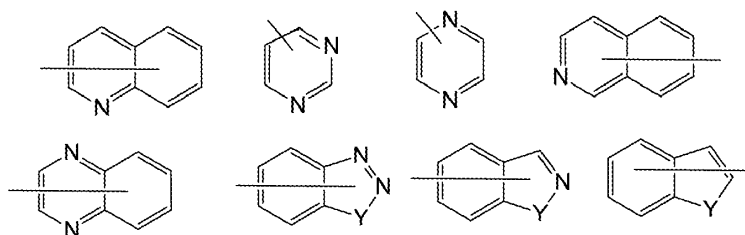
alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroarilico è un sistema ad anello aromatico a 5-8 elementi e 1-4 eteroatomi ad anello forniti nel sistema ad anello aromatico, in cui ciascun eteroatomo è scelto indipendentemente da azoto, ossigeno e zolfo ("eteroarile a 5-8 elementi"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eteroarilico è un sistema ad anello aromatico a 5-6 elementi e 1-4 eteroatomi ad anello forniti nel sistema ad anello aromatico, in cui ciascun eteroatomo è scelto indipendentemente da azoto, ossigeno e zolfo ("eteroarile a 5-6 elementi"). In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile a 5-6 elementi ha 1-3 eteroatomi ad anello scelti da azoto, ossigeno e zolfo. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile a 5-6 elementi ha 1-2 eteroatomi ad anello scelti da azoto, ossigeno e zolfo. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile a 5-6 elementi ha 1 eteroatomo ad anello scelto da azoto, ossigeno e zolfo. Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo eteroarilico è indipendentemente opzionalmente non sostituita, *ovvero* non sostituita (un "eteroarile non sostituito") o sostituita (un "eteroarile sostituito") con uno o più sostituti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroarilico è eteroarile da 5-14 elementi non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroarilico è eteroarile da 5-14 elementi sostituito.

[0035] Gruppi eteroarilici da 5 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, pirrolile, furanile e tiofenile. Gruppi eteroarilici da 5 elementi esemplificativi contenenti due eteroatomi includono, senza limitazione, imidazolile, pirazolile, ossazolile,

isossazolile, tiazolile e isotiazolile. Gruppi eteroarilici da 5 elementi esemplificativi contenenti tre eteroatomi includono, senza limitazione, triazolile, ossadiazolile e tiadiazolile. Gruppi eteroarilici da 5 elementi esemplificativi contenenti quattro eteroatomi includono, senza limitazione, tetrazolile. Gruppi eteroarilici da 6 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, piridinile. Gruppi eteroarilici da 6 elementi esemplificativi contenenti due eteroatomi includono, senza limitazione, piridazinile, pirimidinile e pirazinile. Gruppi eteroarilici da 6 elementi esemplificativi contenenti tre o quattro eteroatomi includono, senza limitazione, triazinile e tetrazinile, rispettivamente. Gruppi eteroarilici da 7 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, azepinile, ossepinile e tiepinile. Gruppi eteroarilici 5,6-biciclici esemplificativi includono, senza limitazione, indolile, isoindolile, indazolile, benzotriazolile, benzotiofenile, isobenzotiofenile, benzofuranile, benzoisofuranile, benzimidazolile, benzossazolile, benzisossazolile, benzossadiazolile, benzotiazolile, benzisotiazolile, benzotiadiazolile, indolizinile e purinile. Gruppi eteroarilici 6,6-biciclici esemplificativi includono, senza limitazione, naftiridinile, pteridinile, chinolinile, isochinolinile, cinnolinile, chinossalchile, ftalazinile e chinazolinile.

[0036] Esempi di eteroarili rappresentativi includono i seguenti:





in cui ogni Y è scelto da carbonile, N, NR⁶⁵, O e S; e R⁶⁵ è indipendentemente idrogeno, C₁-C₈ alchile, C₃-C₁₀ cicloalchile, eterociclile da 4-10 elementi, C₆-C₁₀ arile ed eteroarile da 5-10 elementi.

[0037] "Eteroaralchile" è un sottoinsieme di alchile d eteroarile, come qui definito, e si riferisce a un gruppo alchile opzionalmente sostituito, sostituito da un gruppo eteroarilico opzionalmente sostituito.

[0038] "Carbociclile" o "carbociclico" si riferisce a un radicale di un gruppo idrocarburico ciclico non aromatico avente da 3 a 10 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₁₀ carbociclile") e zero eteroatomi nel sistema ad anello non aromatico. In alcune forme di realizzazione, un gruppo carbociclile ha da 3 a 8 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₈ carbociclile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo carbociclile ha da 3 a 6 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₆ carbociclile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo carbociclile ha da 3 a 6 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₆ carbociclile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo carbociclile ha da 5 a 10 atomi di carbonio ad anello ("C₅₋₁₀ carbociclile"). Gruppi C₃₋₆ carbociclile esemplificativi includono, senza limitazione, ciclopropile (C₃), ciclopropenile (C₃), ciclobutile (C₄), ciclobutenile (C₄), ciclopentile (C₅), ciclopentenile (C₅), cicloesile (C₆), cicloesenile (C₆), cicloesadienile (C₆), e simili. Gruppi C₃₋₈ carbociclile esemplificativi includono, senza limitazione, i summenzionati gruppi C₃₋₆ carbociclile nonché cicloeptile

(C₇), cicloeptenile (C₇), cicloeptadienile (C₇), cicloeptatrienile (C₇), cicloottile (C₈), cicloottenile (C₈), biciclo[2.2.1]eptanile (C₇), biciclo[2.2.2]ottanile (C₈), e simili. Gruppi C₃₋₁₀ carbocicliche esemplificativi includono, senza limitazione, i summenzionati gruppi C₃₋₈ carbocicliche nonché ciclononile (C₉), ciclononenile (C₉), ciclodecile (C₁₀), ciclodecenile (C₁₀), ottaidro-1*H*-indenile (C₉), decaidronaftalenile (C₁₀), spiro[4.5]decanile (C₁₀), e simili. Come gli esempi precedenti illustrano, in alcune forme di realizzazione, il gruppo carbociclico è monociclico ("carbocicliche monociclico") o contiene un sistema ad anello fuso, a ponte o spiro come un sistema biciclico ("carbocicliche biciclico") e può essere saturo o può essere parzialmente insaturo. "Carbocicliche" include anche sistemi ad anello in cui l'anello carbocicliche, come definito sopra, è fuso con uno o più gruppi arile o eteroarile in cui il punto di attacco è sull'anello carbocicliche, e in tali casi, il numero di atomi di carbonio continua a indicare il numero di atomi di carbonio nel sistema ad anello carbociclico. Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di un gruppo carbociclico è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero* non sostituita (un "carbocicliche non sostituito") o sostituita (un "carbocicliche sostituito") con uno o più sostituiti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo carbociclico è C₃₋₁₀ carbocicliche non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo carbocicliche è un C₃₋₁₀ carbocicliche sostituito.

[0039] In alcune forme di realizzazione, "carbocicliche" è un gruppo carbociclico saturo monociclico avente da 3 a 10 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₁₀ cicloalchile"). In alcune forme di realizzazione,

un gruppo cicloalchile ha da 3 a 8 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₈ cicloalchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo cicloalchile ha da 3 a 6 atomi di carbonio ad anello ("C₃₋₆ cicloalchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo cicloalchile ha da 5 a 6 atomi di carbonio ad anello ("C₅₋₆ cicloalchile"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo cicloalchile ha da 5 a 10 atomi di carbonio ad anello ("C₅₋₁₀ cicloalchile"). Esempi di gruppi C₅₋₆ cicloalchile includono gruppi ciclopentile (C₅) e cicloesile (C₆). Esempi di gruppi C₃₋₆ cicloalchile includono i gruppi C₅₋₆ cicloalchile sopra menzionati nonché ciclopropile (C₃) e ciclobutile (C₄). Esempi di gruppi C₃₋₈ cicloalchile includono i gruppi C₃₋₆ alchile sopra menzionati nonché cicloeptile (C₇) e cicloottile (C₈). Salvo diversa indicazione, ciascun caso di un gruppo cicloalchile è indipendentemente non sostituito (un "cicloalchile non sostituito") o sostituito (un "cicloalchile sostituito") con uno o più sostituti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo cicloalchilico è C₃₋₁₀ cicloalchile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo cicloalchilico è C₃₋₁₀ cicloalchile sostituito.

[0040] "Eterociclile" o "eterociclico" si riferiscono a un radicale di un sistema ad anello non aromatico da 3 a 10 elementi avente atomi di carbonio ad anello e da 1 a 4 eteroatomi ad anello, in cui ciascun eteroatomo è indipendentemente scelto da azoto, ossigeno, zolfo, boro, fosforo e silicio ("eterociclile da 3-10 elementi"). In gruppi eterociclile che contengono uno o più atomi di azoto, il punto di attacco può essere un atomo di carbonio o di azoto, come consentito dalla valenza. Un gruppo eterociclicilico può essere monociclico ("eterociclile monociclico") o un

sistema ad anello fuso, a ponte o spiro come un sistema biciclico ("eterociclile biciclico") e può essere saturo o può essere parzialmente insaturo. I sistemi ad anello biciclico eterociclico possono includere uno o più eteroatomi in uno o entrambi gli anelli. "Eterociclile" include anche sistemi ad anello in cui l'anello eterociclile, come sopra definito, è fuso con uno o più gruppi carbociclice in cui il punto di attacco è sull'anello carbociclice o eterociclile, o sistemi ad anello in cui l'anello eterociclile, come definito sopra, è fuso con uno o più gruppi arile o eteroarile, in cui il punto di attacco è sull'anello eterociclile, e in tali casi, il numero di elementi dell'anello continua a indicare il numero di elementi dell'anello nel sistema ad anello eterociclile. Salvo diversa indicazione, ciascuna istanza di eterociclile è indipendentemente opzionalmente sostituita, *ovvero* non sostituita (un "eterociclile non sostituito") o sostituita (un "eterociclile sostituito") con uno o più sostituti. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eterociclico è eterociclile da 3-10 elementi non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eterociclico è eterociclile da 3-10 elementi sostituito.

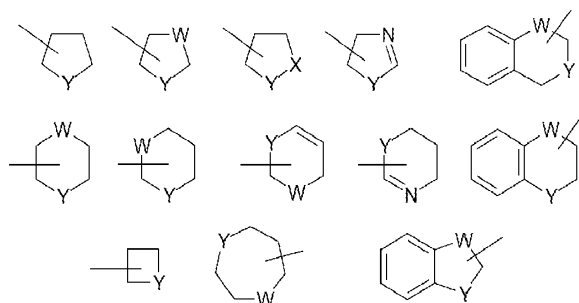
[0041] In alcune forme di realizzazione, un gruppo eterociclico è un sistema ad anello non aromatico da 5-10 elementi avente atomi di carbonio ad anello e da 1-4 eteroatomi ad anello, in cui ciascun eteroatomo è indipendentemente scelto da azoto, ossigeno, zolfo, boro, fosforo e silicio ("eterociclile da 5-10 elementi"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eterociclile è un sistema ad anello non aromatico a 5-8 elementi e a 1-4 eteroatomi ad anello, in cui ciascun

eteroatomo è scelto indipendentemente da azoto, ossigeno e zolfo ("eterociclile a 5-8 elementi"). In alcune forme di realizzazione, un gruppo eterociclile è un sistema ad anello non aromatico a 5-6 elementi e a 1-4 eteroatomi ad anello, in cui ciascun eteroatomo è scelto indipendentemente da azoto, ossigeno e zolfo ("eterociclile a 5-6 elementi"). In alcune forme di realizzazione, l'eterociclile a 5-6 elementi ha 1-3 eteroatomi ad anello scelti da azoto, ossigeno e zolfo. In alcune forme di realizzazione, l'eterociclile a 5-6 elementi ha 1-2 eteroatomi ad anello scelti da azoto, ossigeno e zolfo. In alcune forme di realizzazione, l'eterociclile da 5-6 elementi ha un eteroatomo ad anello scelti da azoto, ossigeno e zolfo.

[0042] Gruppi eterociclile da 3 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, azirdinile, ossiranile, tiorenile. Gruppi eterociclile da 4 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, azetidile, ossetanile e tietanile. Gruppi eterociclile da 5 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, tetraidrofurano, diidrofuranile, tetraidrotiofenile, diidrotiofenile, pirrolidinile, diidropirrolile e pirrolil-2,5-dione. Gruppi eterociclile da 5 elementi esemplificativi contenenti due eteroatomi includono, senza limitazione, diossolanile, ossasulfuranile, disulfuranile e ossazolidin-2-one. Gruppi eterociclile da 5 elementi esemplificativi contenenti tre eteroatomi includono, senza limitazione, triazolinile, ossadiazolinile e tiadiazolinile. Gruppi eterociclile da 6 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza

limitazione, piperidinile, tetraidropiranile, diidropiridinile e tianile. Gruppi eterocicliche da 6 elementi esemplificativi contenenti due eteroatomi includono, senza limitazione, piperazinile, morfolinile, ditanile, diossanile. Gruppi eterocicliche da 6 elementi esemplificativi contenenti due eteroatomi includono, senza limitazione, triazinanile. Gruppi eterocicliche da 7 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, azepanile, oxepanile e tiepanile. Gruppi eterocicliche da 8 elementi esemplificativi contenenti un eteroatomo includono, senza limitazione, azocanile, oxecanile e tiocanile. Gruppi eterocicliche esemplificativi a 5 elementi fusi con un anello arilico C₆ (anche qui indicato come anello eterociclico 5,6-biciclico) includono, senza limitazione, indolinile, isoindolinile, diidrobenzofuranile, diidrobenzotienile, benzossazolinonile e simili. Gruppi eterocicliche esemplificativi a 6 elementi fusi con un anello arilico (anche qui indicato come anello eterociclico 6,6-biciclico) includono, senza limitazione, tetraidrochinolinile tetraidroisochinolinile e simili.

[0043] Esempi particolari di gruppi eterocicliche sono mostrati nei seguenti esempi illustrativi:



in cui ogni W è scelto da CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O e S; e ciascun Y è scelto da NR⁶⁷, O e S; e R⁶⁷ è indipendentemente idrogeno, C₁-C₈ alchile, C₃-C₁₀ cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, C₆-C₁₀ arile e eteroarile a 5-10 elementi. Questi anelli eterociclici possono essere opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti dal gruppo costituito da acile, acilammino, acetilossile, alcossi, alcossicarbonile, alcossicarbonilammino, ammino, ammino sostituito, amminocarbonile (carbamoile o amido), aminocarbonilammino, amminosolfonile, sulfonilammino, arile, arilossi, azido, carbossile, ciano, cicloalchile, alogeno, idrossi, cheto, nitro, tiolo, -S-alchile, -S-arile, -S(O)-alchile, -S(O)-arile, -S(O)₂-alchile e -S(O)₂-arile. I gruppi di sostituzione includono carbonile o tiocarbonile che forniscono per esempio derivati di lattame e urea.

[0044] "Etero" quando viene usato per descrivere un composto o un gruppo presente su un composto significa che uno o più atomi di carbonio nel composto o nel gruppo sono stati sostituiti da un eteroatomo di azoto, ossigeno o zolfo. Etero può essere applicato a uno qualsiasi dei gruppi idrocarbilenici sopra descritti come alchile, *ad es.* eteroalchile, cicloalchile, *ad es.* eterociclice, arile, *ad es.* eteroarile, cicloalchenile, *ad es.* cicloetanoalchenile e simili aventi da 1 a 5, in particolare da 1 a 3 eteroatomi.

[0045] "Acile" si riferisce a un radicale -C(O)R²⁰, dove R²⁰ è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non

sostituito, eterociclico sostituito o non sostituito, sostituito o arile non sostituito, o eteroarile sostituito o non sostituito, come qui definito. "Alcanoile" è un gruppo acilico in cui R^{20} è un gruppo diverso dall'idrogeno. I gruppi acilici rappresentativi includono, ma non sono limitati a, formile (-CHO), acetile (-C(=O)CH₃), cicloesilcarbonile, cicloesilmetilcarbonile, benzoile (-C(=O)pH), benzilcarbonile (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-C₁-C₈ alchile, -C(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arile), -C(O)-(CH₂)_t(eteroarile a 5-10 elementi), -C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalchile) e -C(O)-(CH₂)_t (eterociclice a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero compreso tra 0 e 4. In alcune forme di realizzazione, R^{21} è C₁-C₈ alchile, sostituito con alogeno o idrossi; o C₃-C₁₀ cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, C₆-C₁₀ arile, arilalchile, eteroarile a 5-10 elementi o eteroarilalchile, ciascuno dei quali è sostituito con C₁-C₄ alchilico, alogeno, C₁ non sostituito -C₄ alcossi, C₁-C₄ aloalchile non sostituito, C₁-C₄ idrossialchile non sostituito o aloalcossi C₁-C₄ o idrossi non sostituiti.

[0046] "Acilammino" si riferisce a un radicale -NR²²C(O)R²³, dove ciascuna istanza di R²² e R²³ è indipendentemente idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non sostituito, eterociclico sostituito o non sostituito, sostituito o arile non sostituito, o eteroarile sostituito o non sostituito, come qui definito, o R²² è un gruppo protettivo ammino. Gruppi esemplificativi di "acilammino" includono, ma non sono limitati a, formilammino, acetilammino, cicloesilcarbonilammino, cicloesilmetil-carbonilammino, benzoilammino e benzilcarbonilammino.

Particolari gruppi "acilammino" esemplificativi sono $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ alchile, $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arile), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (eteroarile a 5-10 elementi), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalchile) e $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (eterociclile a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero da 0 a 4 e ciascun R^{24} rappresenta indipendentemente H o C_1-C_8 alchile. In alcune forme di realizzazione, R^{25} è H, C_1-C_8 alchile, sostituito con alogeno o idrossi; C_3-C_{10} cicloalchile, eterociclile a 4-10 elementi, C_6-C_{10} arile, arilalchile, eteroarile o eteroarilalchile a 5-10 elementi, ciascuno dei quali è sostituito da alchile C_1-C_4 non sostituito, alogeno, C_1-C_4 alcossi non sostituito, C_1-C_4 aloalchile sostituito, C_1-C_4 idrossialchile non sostituito o C_1-C_4 aloalcossi o idrossi non sostituito; nonché R^{26} è H, C_1-C_8 alchile, sostituito con alogeno o idrossi; C_3-C_{10} cicloalchile, eterociclile a 4-10 elementi, C_6-C_{10} arile, arilalchile, eteroarile o eteroarilalchile a 5-10 elementi, ciascuno dei quali è sostituito da C_1-C_4 alchile non sostituito, alogeno, C_1-C_4 alcossi non sostituito, C_1-C_4 aloalchile non sostituito, C_1-C_4 idrossialchile non sostituito o C_1-C_4 aloalcossi o idrossile non sostituito; a condizione che almeno uno tra R^{25} e R^{26} sia diverso da H.

[0047] "Acilossi" si riferisce a un radicale $-OC(O)R^{27}$, in cui R^{27} è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclile sostituito o non sostituito, eterociclico sostituito o non sostituito, sostituito o arile non sostituito, o eteroarile sostituito o non sostituito, come qui definito. Esempi rappresentativi includono, ma non sono limitati a, formile, acetile, cicloesilcarbonile, cicloesilmetilcarbonile, benzoile e benzilcarbonile. In

alcune forme di realizzazione, R^{28} è C_1-C_8 alchile, sostituito con alogeno o idrossi; o C_3-C_{10} cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, C_6-C_{10} arile, arilalchile, eteroarile a 5-10 elementi o eteroarilalchile, ciascuno dei quali è sostituito con C_1-C_4 alchile, alogeno, C_1-C_4 alcossi non sostituito, C_1-C_4 aloalchile non sostituito, C_1-C_4 idrossialchile non sostituito o aloalcossi C_1-C_4 o idrossi non sostituiti.

[0048] "Alcossi" si riferisce a un radicale $-OR^{29}$, in cui R^{29} è alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non sostituito, eterociclico sostituito o non sostituito, sostituito o arile non sostituito, o eteroarile sostituito o non sostituito. Particolari gruppi alcossilici sono metossi, etossi, n-propossi, isopropossi, n-butossi, terz-butossi, sec-butossi, n-pentossi, n-esossi e 1,2-dimetilbutossi. Particolari gruppi alcossilici sono alcossi inferiore, *ovvero* con da 1 a 6 atomi di carbonio. Ulteriori particolari gruppi alcossilici hanno tra 1 e 4 atomi di carbonio.

[0049] In alcune forme di realizzazione, R^{29} è un gruppo che ha uno o più sostituti, ad esempio da 1 a 5 sostituti, e in particolare da 1 a 3 sostituti, in particolare 1 sostituto, scelto dal gruppo costituito da ammino, ammino sostituito, C_6-C_{10} arile, arilossi, carbossile, ciano, C_3-C_{10} cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, alogeno, eteroarile a 5-10 elementi, idrossile, nitro, tioalcossile, tioarilossi, tiolo, alchile-S(O)-, arile-S(O)-, alchile-S(O)₂- e arile-S(O)₂-. Gruppi "alcossi sostituiti" esemplificativi includono, ma non sono limitati a, $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arile), $-O-(CH_2)_t$ (eteroarile a 5-10 elementi), $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalchile) e $-O-$

$(\text{CH}_2)_t$ (eterocilile a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero da 0 a 4 e qualsiasi gruppo arilico, eteroarilico, cicloalchilico o eterocicilile presente può essere esso stesso sostituito da $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchile non sostituito, alogeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcossi non sostituito, $\text{C}_1\text{-C}_4$ aloalchile non sostituito, $\text{C}_1\text{-C}_4$ idrossialchile non sostituito o $\text{C}_1\text{-C}_4$ aloalcossi o idrossi non sostituiti. Particolari gruppi "alcossi sostituiti" esemplificativi sono $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{OCH}_2\text{-ciclopropile}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$.

[0050] "Ammino" si riferisce al radicale $-\text{NH}_2$.

[0051] "Ammino sostituito" si riferisce ad un gruppo amminico della formula $-\text{N}(\text{R}^{38})_2$ in cui R^{38} è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbocicilile sostituito o non sostituito, sostituito o eterociclico non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, o un gruppo protettivo amminico, in cui almeno uno di R^{38} non è un idrogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun R^{38} è scelto indipendentemente da idrogeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alchile, $\text{C}_3\text{-C}_8$ alchenile, $\text{C}_3\text{-C}_8$ alchinile, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arile, eteroarile a 5-10 elementi, eterocicilile a 4-10 elementi o $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalchile; o $\text{C}_1\text{-C}_8$ alchile, sostituito con alogeno o idrossi; $\text{C}_3\text{-C}_8$ alchenile, sostituito con alogeno o idrossi; $\text{C}_3\text{-C}_8$ alchinile, sostituito con alogeno o idrossi, o $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arile), $-(\text{CH}_2)_t$ (eteroarile a 5-10 elementi), $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalchile), o $-(\text{CH}_2)_t$ (eterocicilile a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero compreso tra 0 e 8, ciascuno dei quali è sostituito da $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchile non sostituito, alogeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcossi

non sostituito, C₁-C₄ aloalchile non sostituito, C₁-C₄ idrossialchile o C₁-C₄ aloalcoosi o idrossi non sostituiti; oppure entrambi i gruppi R³⁸ sono uniti per formare un gruppo alchilenico.

[0052] Gruppi "amminici sostituiti" esemplificativi includono, ma non sono limitati a, -NR³⁹-C₁-C₈ alchile, -NR³⁹-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arile), -NR³⁹-(CH₂)_t(eteroarile a 5-10 elementi), -NR³⁹-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalchile) e -NR³⁹-(CH₂)_t(eterociclile a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero da 0 a 4, ad esempio 1 o 2, ciascun R³⁹ rappresenta indipendentemente H o C₁-C₈ alchile; e tutti i gruppi alchilici presenti possono essere essi stessi sostituiti da alogeno, ammino sostituiti o non sostituiti, o idrossi; e qualsiasi gruppo arilico, eteroarilico, cicloalchilico, eterociclile presente può esso stesso essere sostituito da C₁-C₄ alchile non sostituito, alogeno, C₁-C₄ alcoosi non sostituito, C₁-C₄ aloalchile non sostituito, C₁-C₄ idrossialchile non sostituito o C₁-C₄ aloalcoosi o idrossi non sostituiti. A scanso di equivoci il termine "ammino sostituito" comprende i gruppi alchilammino, alchilammino sostituito, alchilarilammino, alchilarilammino sostituito, arilammino, arilammino sostituito, dialchilammino e dialchilammino sostituito come definito di seguito. Amino sostituito comprende sia ammino monosostituito sia gruppi amminici disostituiti.

[0053] "Azido" si riferisce al radicale -N₃.

[0054] "Carbamoile" si riferisce al radicale -C(O)NH₂.

[0055] "Carbamoile sostituito" o "amido sostituito" si riferisce al radicale -C(O)N(R⁶²)₂ in cui R⁶² è indipendentemente idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile

sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non sostituito, sostituito o eterociclico non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, o un gruppo protettivo amminico, in cui almeno uno di R⁶² non è un idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R⁶² è scelto da H, C₁-C₈ alchile, C₃-C₁₀ cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, C₆-C₁₀ arile, aralchile, eteroarile a 5-10 elementi ed eteroaralchile; o C₁-C₈ alchile sostituito con alogeno o idrossi; o C₃-C₁₀ cicloalchile, eterociclice a 4-10 elementi, C₆-C₁₀ arile, aralchile, eteroarile a 5-10 elementi o eteroaralchile, ciascuno dei quali è sostituito da C₁-C₄ alchile non sostituito, alogeno, C₁-C₄ alcossi non sostituito, sostituito C₁-C₄ aloalchile, C₁-C₄ idrossialchile non sostituito, o C₁-C₄ alogenoalcossi o idrossi non sostituiti; a condizione che almeno un R⁶² sia diverso da H.

[0056] Gruppi "carbamoile sostituiti" esemplificativi includono, ma non sono limitati a, -C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈ alchile, -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arile), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(eteroarile a 5-10 elementi), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalchile) e -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(eterociclice a 4-10 elementi), in cui t è un numero intero da 0 a 4, ciascun R⁶⁴ rappresenta indipendentemente H o C₁-C₈ alchile e tutti i gruppi arilici, eteroarilici, cicloalchilici o eterociclice presenti possono essere essi stessi sostituiti da C₁-C₄ alchile, alogeno, C₁-C₄ alcossi non sostituito, C₁-C₄ aloalchile non sostituito, C₁-C₄ idrossialchile non sostituito o C₁-C₄ aloalcossi o idrossi non sostituito.

[0057] "Carbossi" si riferisce al radicale -C(O)OH.

[0058] "Ciano" si riferisce al radicale -CN.

[0059] Il termine "alo" o "alogeno" indica fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodio (I). In alcune forme di realizzazione, il gruppo alogeno è o fluoro o cloro.

[0060] "Idrossi" si riferisce al radicale -OH.

[0061] "Nitro" si riferisce al radicale -NO₂.

[0062] "Cicloalchilalchile" si riferisce a un radicale alchilico in cui il gruppo alchilico è sostituito con un gruppo cicloalchilico. Tipici gruppi cicloalchilalchilici includono, ma non sono limitati a, ciclopropilmetile, ciclobutilmetile, ciclopentilmetile, cicloesilmetile, cicloeptilmetile, cicloottilmetile, ciclopropiletile, ciclobutiletile, ciclopentiletile, cicloesiletile, cicloeptiletile e cicloottiletile e simili.

[0063] "Eterocicli alchilico" si riferisce a un radicale alchilico in cui il gruppo alchilico è sostituito con un gruppo eterociclico. Tipici gruppi eterocicli alchilici includono, ma non sono limitati a, pirrolidinilmetile, piperidinilmetile, piperazinilmetile, morfolinilmetile, pirrolidiniletile, piperidiniletile, piperaziniletile, morfoliniletile e simili.

[0064] "Cicloalchenile" si riferisce al gruppo carbociclico sostituito o non sostituito avente da 3 a 10 atomi di carbonio e avente un singolo anello ciclico o più anelli condensati, inclusi sistemi ad anello fusi e a ponte ed aventi almeno uno e in particolare da 1 a 2 siti di insaturazione olefinica. Tali gruppi cicloalchenile includono, ad esempio, strutture a singolo anello come cicloesenile, ciclopentenile, ciclopropenile, e simili.

[0065] "Cicloalchenile fuso" si riferisce a un cicloalchenile avente due dei suoi atomi di carbonio ad anello in comune con un secondo anello alifatico o aromatico e avente la sua insaturazione olefinica localizzata per impartire aromaticità all'anello cicloalchenile.

[0066] "Etenile" si riferisce a $-(C=C)-$ sostituito o non sostituito.

[0067] "Etilene" si riferisce a $-(C-C)-$ sostituito o non sostituito.

[0068] "Etinile" si riferisce a $-(C\equiv C)-$.

[0069] "Gruppo eterociclice contenente azoto" indica un gruppo ciclico non aromatico a 4-7 elementi contenente almeno un atomo di azoto, ad esempio, ma senza limitazione, morfolina, piperidina (*ad es.* 2-piperidinil, 3-piperidinil e 4-piperidinil), pirrolidina (*ad es.* 2-pirrolidinil e 3-pirrolidinil), azetidina, pirrolidone, imidazolina, imidazolidinone, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina e N-alchil piperazina come N-metil piperazina. Esempi particolari includono azetidina, piperidone e piperazone.

[0070] "Thioketo" si riferisce al gruppo $=S$.

[0071] I gruppi alchilici, alchenilici, alchinilici, carbociclicilici, eterociclicilici, arilici ed eteroarilici, come qui definiti, sono opzionalmente sostituiti (*ad es.* gruppo alchilico "sostituito" o "non sostituito", alchenilico "sostituito" o "non sostituito", alchinilico "sostituito" o "non sostituito", carbociclico "sostituito" o "non sostituito", eterociclicilico "sostituito" o "non sostituito" arilico "sostituito" o "non sostituito" o eteroarilico "sostituito" o "non sostituito"). In generale, il termine "sostituito", preceduto dal termine "opzionalmente" o meno, significa che almeno un idrogeno presente su

un gruppo (*ad es.* un atomo di carbonio o di azoto) viene sostituito con un sostituto ammissibile, *ad es.* un sostituto che al momento della sostituzione diventa un composto stabile, *ad es.* un composto che non subisce spontaneamente una trasformazione come per riarrangiamento, ciclizzazione, eliminazione o altra reazione. Salvo diversa indicazione, un gruppo "sostituito" ha un sostituto in una o più posizioni sostituibili del gruppo, e quando viene sostituita più di una posizione in qualsiasi data struttura, il sostituto è uguale o diverso in ciascuna posizione. Il termine "sostituito" è contemplato includere la sostituzione con tutti i sostituti ammissibili di composti organici, uno qualsiasi dei sostituti descritti nella presente che porta alla formazione di un composto stabile. La presente invenzione contempla qualsiasi e tutte tali combinazioni al fine di ottenere un composto stabile. Per gli scopi di questa invenzione, eteroatomi come l'azoto possono avere sostituti di idrogeno e/o qualsiasi sostituto adatto come descritto nella presente che soddisfi le valenze degli eteroatomi e che determini la formazione di una porzione stabile.

[0072] Sostituti esemplificativi di atomi di carbonio includono, ma non sono limitati a, alogeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^b)₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂,

SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₁₀ peraloalchile, C₂₋₁₀ alchenile, C₂₋₁₀ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, eterociclile a 3-14 elementi, C₆₋₁₄ arile e eteroarile a 5-14 elementi, in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile sono indipendentemente sostituiti con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{dd};

o due idrogeni geminali su un atomo di carbonio vengono sostituiti con il gruppo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb} o =NOR^{cc};

ogni istanza di R^{aa} è, indipendentemente, scelta da C₁₋₁₀ alchile C₁₋₁₀ peraloalchile, C₂₋₁₀ alchenile, C₂₋₁₀ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, eterociclile a 3-14 elementi, C₆₋₁₄ arile ed eteroarile a 5-14 elementi o due gruppi R^{aa} sono uniti per formare un eterociclile a 3-14 elementi o un anello eteroarilico a 5-14 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{dd};

ogni istanza di R^{bb} è, indipendentemente, scelta da idrogeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -

SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, +C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₁₀ peraloalchile, C₂₋₁₀ alchenile, C₂₋₁₀ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, eterociclile a 3-14 elementi, C₆₋₁₄ arile, eteroarile a 5-14 elementi o due gruppi R^{bb} sono uniti per formare un eterociclile a 3-14 elementi o un anello eteroarilico a 5-14 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{dd};

ogni istanza di R^{cc} è indipendentemente scelta da idrogeno, C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₁₀ peraloalchile, C₂₋₁₀ alchenile, C₂₋₁₀ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, eterociclile a 3-14 elementi, C₆₋₁₄ arile ed eteroarile a 5-14 elementi, o due gruppi R^{cc} sono uniti per formare un eterociclico a 3-14 elementi o un anello eteroarile a 5-14 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{dd};

ogni istanza di R^{dd} è, indipendentemente, scelta da alogeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, C₁₋₆ alchile C₁₋

C_6 peraloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{3-10} carbociclile, eterociclile a 3-10 elementi, C_{6-10} arile, eteroarile a 5-10 elementi, in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile sono indipendentemente sostituiti con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{gg} o due sostituti R^{dd} geminali possono essere uniti per formare $=O$ o $=S$;

ogni istanza di R^{ee} è indipendentemente scelta da C_{1-6} alchile, C_{1-6} peraloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{3-10} carbociclile, C_{6-10} arile, eterociclile a 3-10 elementi ed eteroarile a 3-10 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{gg} ;

ogni istanza di R^{ff} è indipendentemente scelta da idrogeno, C_{1-6} alchile, C_{1-6} peraloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{3-10} carbociclile, eterociclile a 3-10 elementi, C_{6-10} arile ed eteroarile a 5-10 elementi, o due gruppi R^{ff} sono uniti per formare un eterociclico a 3-14 elementi o un anello eteroarile a 5-14 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{gg} ; e

ogni istanza di R^{gg} è, indipendentemente, alogeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alchile, $-ON(C_{1-6}$ alchile) $_2$, $-N(C_{1-6}$ alchile) $_2$, $-N(C_{1-6}$, alchile) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ alchile) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ alchile) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ alchile)(C_{1-6} alchile), $-N(OH)(C_{1-6}$ alchile), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alchile, $-SS(C_{1-6}$ alchile), $-C(=O)(C_{1-6}$ alchile), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ alchile), $-OC(=O)(C_{1-6}$ alchile), $-OCO_2(C_{1-6}$ alchile), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ alchile) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ alchile), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ alchile), $-N(C_{1-6}$

alchile)C(=O)(C₁₋₆ alchile), -NHCO₂(C₁₋₆ alchile), -NHC(=O)N(C₁₋₆ alchile)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ alchile), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ alchile), -OC(=NH)(C₁₋₆ alchile), -OC(=NH)OC₁₋₆ alchile, -C(=NH)N(C₁₋₆ alchile)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ alchile), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ alchile)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ alchile), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ alchile)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ alchile), -SO₂N(C₁₋₆ alchile)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alchile), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ alchile, -SO₂OC₁₋₆ alchile, -OSO₂C₁₋₆ alchile, -SOC₁₋₆ alchile, -Si(C₁₋₆ alchile)₃, -OSi(C₁₋₆ alchile)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ alchile)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ alchile), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ alchile), -C(=S)SC₁₋₆ alchile, -SC(=S)SC₁₋₆ alchile, -P(=O)₂(C₁₋₆ alchile), -P(=O)(C₁₋₆ alchile)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ alchile)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ alchile)₂, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ peralochile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, C₆₋₁₀ arile, eterociclile a 3-10 elementi, eteroarile a 5-10 elementi; oppure due sostituti R⁹⁹ geminali possono essere uniti per formare =O =S; in cui X è un controione.

[0073] Un "controione" o "controione anionico" è un gruppo con carica negativa associato a un gruppo amminico quaternario cationico al fine di mantenere la neutralità elettronica. Controioni esemplificativi includono ioni alogenuri (*ad es.* F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, ioni solfonati SO₄⁻² (*ad es.* metansolfonato, trifluorometansolfonato, p-toluensolfonato, benzensolfonato, solfonato di canfora 10, naftalene-2-solfonato, acido naftalen-1-solfonico-5-solfonato, acido etan-1-solfonico-2-solfonato e simili), e ioni carbossilato (*ad es.*

acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lattato, tartrato, glicolato e simili).

[0074] Gli atomi di azoto possono essere sostituiti o non sostituiti poiché la valenza consente, e include, atomi di azoto primari, secondari, terziari e quaternari. Sostituti di atomi di azoto esemplificativi includono, ma non sono limitati a, idrogeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₁₀ peraloalchile, C₂₋₁₀ alchenile, C₂₋₁₀ alchinile, C₃₋₁₀ carbociclile, eterociclile a 3-14 elementi, C₆₋₁₄ arile, eteroarile a 5-14 elementi o due gruppi R^{cc} attaccati a un atomo di azoto sono uniti per formare un eterociclile a 3-14 elementi o un anello eteroarilico a 5-14 elementi, in cui ogni alchile, alchenile, alchinile, carbociclile, eterociclile, arile ed eteroarile è indipendentemente sostituito con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 gruppi R^{dd} e in cui R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} e R^{dd} sono definiti come sopra.

[0075] Questi ed altri sostituti esemplificativi sono descritti in maggior dettaglio in Descrizione dettagliata, Esempi e Rivendicazioni. L'invenzione non è destinata ad essere limitata in alcun modo dal suddetto elenco esemplificativo di sostituti.

Altre definizioni

[0076] Il termine "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a quei sali che sono, nell'ambito di un sano giudizio medico, adatti per

l'utilizzo a contatto con i tessuti di esseri umani e animali inferiori senza indebita tossicità, irritazione, risposta allergica e simili, e sono commisurati a un ragionevole rapporto rischio/beneficio. Sali farmaceuticamente accettabili sono ben noti nell'arte. Ad esempio, Berge *et al.* descrive i sali farmaceuticamente accettabili in dettaglio in *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Sali farmaceuticamente accettabili dei composti di questa invenzione includono quelli derivati da acidi e basi inorganici e organici idonei. Esempi di sali da addizione di acidi farmaceuticamente accettabili non tossici sono sali di un gruppo amminico 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, camforato, camforsolfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsolfato, etansolfonato, formato, fumarato, glucoptonato, glicerofosfato, gluconato, emisolfato, eptanoato, esanoato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato, lattobionato, lattato, laurato, lauril solfato, malato, maleato, malonato, metansolfonato, 2-naftalensolfonato, nicotinato, nitrato, oleato, ossalato, palmitato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, solfato, tartrato, tiocianato, p-

toluenosolfonato, undecanoato, valerato, e simili. I sali farmaceuticamente accettabili derivati da basi appropriate includono sali di metallo alcalino, metallo alcalino terroso, ammonio e $N^+(C_{1-4}alchile)_4$. Sali di metalli alcalini o alcalino terrosi rappresentativi includono sodio, litio, potassio, calcio, magnesio e simili. Ulteriori sali farmaceuticamente accettabili includono, quando appropriato, ammonio non tossico, ammonio quaternario e cationi di ammina formati usando controioni quali alogenuro, idrossido, carbossilato, solfato, fosfato, nitrato, alchil solfonato inferiore e aril solfonato.

[0077] Un "soggetto" per il quale è contemplata la somministrazione include, ma non è limitato a, esseri umani (*ovvero*, un soggetto maschile o femminile di qualsiasi gruppo di età, *ad es.* un soggetto pediatrico (*ad es.* neonato, bambino, adolescente) o soggetto adulto (*ad es.* giovane adulto, adulto di mezza età o adulto anziano)) e/o un animale non umano, *ad es.* un mammifero quali primati (*ad es.* scimmie cynomolgus, scimmie rhesus), bovini, maiali, cavalli, pecore, capre, roditori, gatti e/o cani. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è un essere umano. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è un animale non umano. I termini "umano", "paziente" e "soggetto" sono usati in modo intercambiabile nel presente documento.

[0078] Malattia, disturbo e condizione sono usati in modo intercambiabile nel presente documento.

[0079] Come qui usati, e se non diversamente specificato, i termini "trattare" e "trattamento" contemplano un'azione che si verifica

mentre un soggetto soffre della malattia, disturbo o condizione specifici, che riduce la gravità della malattia, disturbo o condizione, o ritarda o rallenta la progressione della malattia, disturbo o condizione ("trattamento terapeutico"), e contempla inoltre un'azione che si verifica prima che un soggetto inizi a soffrire della malattia, disturbo o condizione specifici ("trattamento profilattico").

[0080] In generale, la "quantità efficace" di un composto si riferisce ad una quantità sufficiente a suscitare la risposta biologica desiderata. Come sarà apprezzato dagli esperti ordinari nel ramo, la quantità efficace di un composto dell'invenzione può variare a seconda di fattori quali l'endpoint biologico desiderato, la farmacocinetica del composto, la malattia trattata, la modalità di somministrazione, nonché l'età, la salute e la condizione del soggetto. Una quantità efficace comprende il trattamento terapeutico e profilattico.

[0081] Come qui usato, e se non diversamente specificato, una "quantità terapeuticamente efficace" di un composto è una quantità sufficiente a fornire un beneficio terapeutico nel trattamento di una malattia, disturbo o condizione, o per ritardare o ridurre al minimo uno o più sintomi associati alla malattia, disturbo o condizione. Una quantità terapeuticamente efficace di un composto indica una quantità di agente terapeutico, da solo o in combinazione con altre terapie, che fornisce un beneficio terapeutico nel trattamento della malattia, disturbo o condizione. Il termine "quantità terapeuticamente efficace" può comprendere una quantità che migliora la terapia generale, riduce o evita sintomi o cause

di malattia o condizione, o migliora l'efficacia terapeutica di un altro agente terapeutico.

[0082] Come qui usato, e se non diversamente specificato, una "quantità profilatticamente efficace" di un composto è una quantità sufficiente a prevenire una malattia, un disturbo o una condizione, o uno o più sintomi associati alla malattia, al disturbo o alle condizioni, o ne previene la ricorrenza. Una quantità profilatticamente efficace di un composto indica una quantità di agente terapeutico, da solo o in combinazione con altri agenti, che fornisce un beneficio profilattico nella prevenzione della malattia, disturbo o condizione. Il termine "quantità profilatticamente efficace" può comprendere una quantità che migliora la profilassi complessiva o migliora l'efficacia profilattica di un altro agente profilattico.

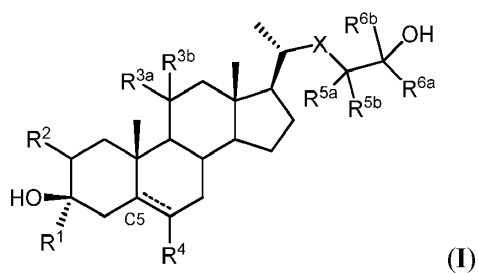
Descrizione dettagliata di determinate forme di realizzazione dell'invenzione

[0083] Gli inventori della presente invenzione, durante una continua esplorazione di analoghi di Org-1 per la modulazione NMDA, una parte dei quali è descritta in WO-A-2013/036835, hanno scoperto diverse combinazioni specifiche di elementi che forniscono a modulatori NMDA comparativamente proprietà superiori. Ad esempio, come mostrato nella Tabella 1, i composti recanti un *beta*-idrogeno a C₅ sono sfavoriti rispetto ai composti contenenti *alfa*-idrogeno C₅ o doppio legame attraverso C₅-C₆ a causa della perdita di potenziamento del recettore NMDA. La rimozione del metile in C₂₁ provoca anche una significativa

perdita di potenziamento NMDA. Si prevede che la disostituzione in C₃ aumenti la stabilità metabolica di questi composti ed è quindi una caratteristica preferita dell'invenzione. È stato dimostrato che la fluorizzazione sulla catena laterale C₁₇ migliora la potenza e limita il potenziamento massimo del recettore NMDA quando viene testato con una concentrazione di composto di 1 μm. È stato dimostrato che un alcol terminale secondario o terziario sulla catena laterale C₁₇ migliora la potenza e limita il potenziamento massimo del recettore NMDA quando viene testato con una concentrazione di 1 μm di composto, ed è quindi una caratteristica preferita dell'invenzione, con una preferenza per gruppi più voluminosi all'estremità terminale contenente 2-3 atomi di carbonio o un gruppo comprendente la sostituzione di fluoro. Si prevede che tali proprietà limitino il rischio di indurre la neurotossicità determinata dal glutammato rispetto ai composti che raggiungono un maggiore potenziamento massimo del recettore NMDA. I composti della presente invenzione comprendono varie combinazioni di queste caratteristiche specificate per fornire modulatori NMDA superiori.

Composti

[0084] In un aspetto, qui sono forniti composti secondo la Formula (I):



e suoi sali farmaceuticamente accettabili;

R¹ è alifatico sostituito o non sostituito;

R² è idrogeno, alogeno, C₁₋₆ alchile sostituito o non sostituito, ciclopropile sostituito o non sostituito, o -OR^{A2}, in cui R^{A2} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito;

R^{3a} è idrogeno o -OR^{A3}, in cui R^{A3} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito, e R^{3b} è idrogeno; oppure R^{3a} e R^{3b} sono uniti a formare un gruppo osso (=O);

R⁴ è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, o alogeno;

X è -C(R^X)₂- o -O-, in cui R^X è idrogeno o fluoro, oppure un gruppo R^X e R^{5b} sono uniti per formare un doppio legame;

R^{5a} è idrogeno, R^{5b} è idrogeno o fluoro;

R^{6a} è un gruppo non idrogeno scelto dal gruppo costituito dai gruppi alchile sostituito e non sostituito, alchenile sostituito e non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito e non sostituito, eterociclice sostituito e non sostituito, arile sostituito e non sostituito e eteroarile sostituito e non sostituito, in cui il gruppo non idrogeno è opzionalmente sostituito con fluoro; e

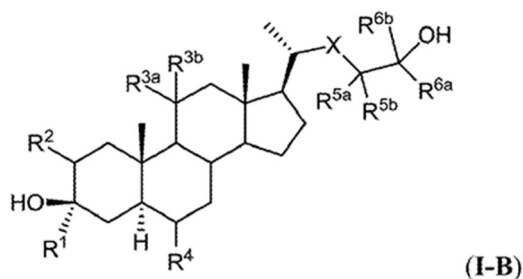
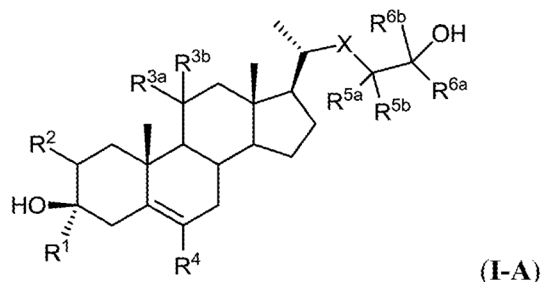
R^{6b} è idrogeno o un gruppo alchilico sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro;

= rappresenta un legame singolo o doppio, purché sia presente un singolo legame, quindi l'idrogeno a C5 è nella configurazione *alfa*;

a condizione inoltre che:

- (1) almeno uno tra R^X , R^{5a} e R^{5b} sia fluoro; o
- (2) almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} sia un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro; o
- (3) R^{6a} sia un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio.

[0085] Come qui descritto in generale, i composti in cui l'idrogeno a C_5 è fornito nella configurazione *beta* dimostrano la perdita del potenziamento NMDA rispetto ai composti in cui l'idrogeno in C_5 è *alfa*, o in cui è presente un doppio legame in C_5-C_6 . Pertanto, il composto di Formula (I) comprende solo composti di Formula (I-A) e (I-B):



e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Gruppo R^1

[0086] Come qui definito in generale, R^1 è alifatico sostituito o non sostituito, ovvero alchile sostituito o non sostituito, alchenile

sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito o carbociclice sostituito o non sostituito.

[0087] In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C₁₋₆alchile sostituito o non sostituito C₁₋₂alchile sostituito o non sostituito C₂₋₃alchile sostituito o non sostituito C₃₋₄alchile sostituito o non sostituito, C₄₋₅alchile sostituito o non sostituito o C₅₋₆alchile sostituito o non sostituito. Gruppi alchilici R¹ C₁₋₆ esemplificativi includono, ma non sono limitati a, metile (C₁) sostituito o non sostituito, etile (C₂), n-propile (C₃), isopropile (C₃), n-butile (C₄), terz-butile (C₄), sec-butile (C₄), iso-butile (C₄), n-pentile (C₅), 3-pentanile (C₅), amile (C₅), neopentile (C₅), 3-metil-2-butanile (C₅), amile terziario (C₅), n-esile (C₆), C₁₋₆ alchile sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o più gruppi di fluoro (*ad es.* -CF₃, -CH₂F, -CHF₂ difluoroetile e 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etile), C₁₋₆ alchile sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o più gruppi cloro (*ad es.* -CH₂Cl, -CHCl₂) e C₁₋₆ alchile sostituito con gruppi alcossi (*ad es.* -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropile). In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchile sostituito, *ad es.* R¹ è aloalchile, alcossialchile o amminoalchile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, fluorometile, clorometile, difluorometile, trifluorometile, trifluoroetile, difluoroetile, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etile, metossimetile, metossietile o etossimetile.

[0088] In alcune forme di realizzazione, R¹ è C₁₋₃ alchile non sostituito, *ad es.* R¹ è -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

[0089] In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro; *ad es.* R¹ è -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃.

[0090] In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchile sostituito con uno o più gruppi -OR^{A1}, in cui R^{A1} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è -CH₂OR^{A1}, *ad es.*, dove R^{A1} è idrogeno, -CH₃, -CH₂CH₃, or -CH₂CH₂CH₃.

[0091] In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchenile sostituito o non sostituito, *ad es.* C₂₋₆alchenile sostituito o non sostituito C₂₋₃alchenile sostituito o non sostituito C₃₋₄alchenile sostituito o non sostituito C₃₋₄alchenile sostituito o non sostituito, C₄₋₅alchenile sostituito o non sostituito o C₅₋₆alchenile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etenile (C₂), propenile (C₃) o butenile (C₄), non sostituito o sostituito con uno o più sostituti scelti dal gruppo costituito da alchile, alogeno, aloalchile, alcossialchile o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etenile, propenile o butenile, non sostituito o sostituito con alchile, alogeno, aloalchile, alcossialchile o idrossi. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etenile.

[0092] In alcune forme di realizzazione, R¹ è alchenile sostituito o non sostituito, *ad es.* C₂₋₆alchinile sostituito o non sostituito C₂₋₃alchinile sostituito o non sostituito C₃₋₄alchinile sostituito o non sostituito C₃₋₄alchinile sostituito o non sostituito, C₄₋₅alchinile sostituito o non sostituito o C₅₋₆alchinile sostituito o non sostituito. Gruppi alchinilici R¹ sostituiti o non sostituiti esemplificativi includono, ma non sono limitati a, etenile, propinile o butinile, non sostituito o sostituito con alchile, alogeno,

aloalchile (*ad es.* CF₃), alcossialchile, cicloalchile (*ad es.* ciclopropile o ciclobutile), o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è scelto dal gruppo costituito da trifluoroetinile, ciclopropiletinile, ciclobutiletinile e propinile, fluoropropinile e cloroetinile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile (C₂), propinile (C₃) o butinile (C₄), non sostituito o sostituito con uno o più sostituti scelti dal gruppo costituito da arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non sostituito e eterociclice sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile (C₂), propinile (C₃) o butinile (C₄) sostituito con fenile sostituito. In alcune forme di realizzazione, il sostituto fenilico viene ulteriormente sostituito con uno o più sostituti scelti dal gruppo costituito da alogeno, alchile, trifluoroalchile, alcossi, acile, ammino o amido. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile (C₂), propinile (C₃) o butinile (C₄) sostituito con pirrolile imidazolile, pirazolile, ossazoile, tiazolile, isossazoile, 1,2,3-triazolile, 1,2,4-triazolile, ossadiazolile, tiadiazolile o tetrazolile sostituiti o non sostituiti.

[0093] In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile, propinile o butinile, non sostituito o sostituito con alchile, alogeno, aloalchile, alcossialchile o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituito con arile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituiti con fenile non sostituito o sostituito con alogeno, alchile, alcossi, aloalchile, trialochile o acile. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituito con carbociclice sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione,

R^{3a} è etinile o propinile, sostituiti con ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile o cicloesile sostituiti o non sostituiti. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituito con eteroarile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituito con piridinile o pirimidinile sostituiti o non sostituiti. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile sostituiti con pirrolile, imidazolile, pirazolile, ossazoile, tiazolile, isossazoile, 1,2,3-triazolile, 1,2,4-triazolile, ossadiazolile, tiadiazolile, tetrazolile sostituiti o non sostituiti. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituito con eterociclile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituiti con pirrolidinile, piperidinile, piperazinile o mofolinile sostituiti o non sostituiti. In alcune forme di realizzazione, R¹ è propinile o butinile, sostituiti con idrossile o alcossi. In alcune forme di realizzazione, R¹ è propinile o butinile, sostituiti con metossi o etossi. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituiti con cloro. In alcune forme di realizzazione, R¹ è etinile o propinile, sostituiti con eterociclile sostituito o non trifluorometile.

[0094] In alcune forme di realizzazione, R¹ è carbociclile sostituito o non sostituito, *ad es.* C₃₋₆carbociclile sostituito o non sostituito, C₃₋₄carbociclile sostituito o non sostituito, C₄₋₅carbociclile sostituito o non sostituito o C₅₋₆carbociclile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R¹ è ciclopropile sostituito o non sostituito o ciclobutile sostituito o non sostituito.

Gruppi R², R^{3a}, R^{3b} e R⁴

[0095] Come qui definito in generale, R^2 è idrogeno, alogeno, C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, ciclopropile sostituito o non sostituito o $-OR^{A2}$, in cui R^{A2} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^2 è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^2 è alogeno, ad es. fluoro, cloro, bromo o iodio. In alcune forme di realizzazione, R^2 è fluoro o cloro. In alcune forme di realizzazione, R^2 è C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito, C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchile sostituito o non sostituito, C_{3-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^2 è $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o ciclopropile. In alcune forme di realizzazione, R^2 è $-OR^{A2}$. In alcune forme di realizzazione, R^{A2} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{A2} è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchile sostituito o non sostituito, C_{3-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{A2} è idrogeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, *ovvero*, per fornire un gruppo R^2 di formula $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH_2CH_2CH_3$. In alcune forme di realizzazione, R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *alfa*. In alcune forme di realizzazione, R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *beta*.

[0096] Come qui definito in generale, R^{3a} è idrogeno o $-OR^{A3}$, in cui R^{A3} rappresenta idrogeno o alchile sostituito o non sostituito, e R^{3b}

rappresenta idrogeno; oppure R^{3a} e R^{3b} sono uniti a formare un gruppo osso (=O).

[0097] In alcune forme di realizzazione, sia R^{3a} sia R^{3b} sono entrambi idrogeno.

[0098] In alcune forme di realizzazione, R^{3a} e R^{3b} sono uniti per formare un gruppo osso (= O).

[0099] In alcune forme di realizzazione, R^{3a} è $-OR^{A3}$ e R^{3b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, in cui R^{3a} è $-OR^{A3}$, R^{3a} è nella configurazione *alfa* o *beta*. In alcune forme di realizzazione, in cui R^{3a} è $-OR^{A3}$, R^{3a} è nella configurazione *alfa*. In alcune forme di realizzazione, in cui R^{3a} è $-OR^{A3}$, R^{3a} è nella configurazione *beta*. In alcune forme di realizzazione, R^{A3} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{A3} è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchile sostituito o non sostituito, C_{3-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{A3} è idrogeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, *ovvero*, per fornire un gruppo R^{3a} di formula $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH_2CH_2CH_3$.

[0100] Come qui definito in generale, R^4 è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, o alogeno. In alcune forme di realizzazione, R^4 è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^4 è alogeno, *ad es.* fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^4 è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, C_{1-2} alchile sostituito o non

sostituito, C₂₋₃alchile sostituito o non sostituito, C₃₋₄alchile sostituito o non sostituito, C₄₋₅alchile sostituito o non sostituito o C₅₋₆alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R⁴ è alchile C, *ad es.* -CH₃ o -CF₃. In alcune forme di realizzazione, R⁴ è idrogeno, -CH₃ o -F. In alcune forme di realizzazione, in cui ----- rappresenta un legame singolo, R⁴ è un sostituto non idrogeno nella configurazione *alfa*. In alcune forme di realizzazione, in cui ----- rappresenta un legame singolo, R⁴ è un sostituto non idrogeno nella configurazione *beta*.

Gruppo X, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} e R^{6b}

[0101] Come qui definito in generale, X è -C(R^X)₂- o -O-, in cui R^X è idrogeno o fluoro, oppure un gruppo R^X e R^{5b} sono uniti a formare un doppio legame; R^{5b} è idrogeno o fluoro; R^{6a} è un gruppo non idrogeno scelto dal gruppo costituito da alchile sostituito e non sostituito, alchenile sostituito e non sostituito, alchinile sostituito e non sostituito, carbociclice sostituito e non sostituito, eterociclice sostituito e non sostituito, arile sostituito e non sostituito ed eteroarile sostituito e non sostituito, in cui il gruppo non idrogeno è opzionalmente sostituito con fluoro; nonché R^{6b} è idrogeno o un gruppo alchilico sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro; a condizione che: (1) almeno uno tra R^X e R^{5b} sia fluoro; o (2) almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} sia un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro; oppure (3) R^{6a} sia un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio.

[0102] In alcune forme di realizzazione, X è -O-. In alcune forme di realizzazione, X è -CH₂-. In alcune forme di realizzazione, X è -CF₂-.

[0103] In alcune forme di realizzazione, R^{5b} è fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{5a} e R^{3b} sono entrambi idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^X e R^{5b} sono uniti a formare un doppio legame, *ad es.* doppio legame *cis* o *trans*.

[0104] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno, come qui descritto, che non è sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un alchile sostituito o non sostituito (*ad es.* $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$), alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, o carbociclice sostituito o non sostituito (*ad es.*, isopropanolo). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno, come qui descritto, che è sostituito con fluoro.

[0105] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno, come qui descritto, e R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno, come qui descritto, e R^{6b} è un gruppo alchilico sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito da fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è un gruppo alchilico che non è sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo alchilico che è sostituito con fluoro.

[0106] In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchile sostituito o non sostituito, C_{3-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchile sostituito o non sostituito, opzionalmente sostituito da fluoro. In alcune forme di

realizzazione, R^{6b} è C_1 alchile opzionalmente sostituito da fluoro, *ad es.* $-CH_3$ o $-CF_3$.

[0107] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è alchile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito C_{1-2} alchile sostituito o non sostituito C_{2-3} alchile sostituito o non sostituito C_{3-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchile sostituito o non sostituito. Gruppi alchilici R^{6a} C_{1-6} esemplificativi includono, ma non sono limitati a, metile sostituito o non sostituito (C_1), etile sostituito o non sostituito (C_2), n-propile sostituito o non sostituito (C_3), isopropile sostituito o non sostituito (C_3), n-butile (C_4) sostituito o non sostituito (C_4), terz-butile sostituito o non sostituito (C_4), sec-butile (C_4) sostituito o non sostituito, iso-butile sostituito o non sostituito (C_4), sostituito o n-pentile (C_5) non sostituito, 3-pentanil (C_5) sostituito, amile sostituito o non sostituito (C_5), neopentile sostituito o non sostituito (C_5), sostituito 3-metil-2-butanile (sostituito) o non sostituito (C_5), amile terziario sostituito o non sostituito (C_5), n-esile sostituito o non sostituito (C_6). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è alchile, come descritto sopra, sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad esempio* 1, 2, 3, 4 o più atomi di fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-CF_3$, $-CH_2F$ $-CHF_2$, difluoroetile, o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etile). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è alchile sostituito con uno o più gruppi sostituito con uno o più gruppi $-OR^{A6}$, in cui R^{A6} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-CH_2OR^{A6}$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{\text{A6}}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{\text{A6}}$, *ad es.* $-\text{CH}_2\text{OCH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

[0108] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è alchenile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{2-6} alchenile sostituito o non sostituito C_{2-3} alchenile sostituito o non sostituito C_{3-4} alchenile sostituito o non sostituito C_{3-4} alchenile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchenile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchenile sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è vinile (C_2) sostituito o non sostituito o allile sostituito o non sostituito (C_3).

[0109] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è alchenile sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{2-6} alchinile sostituito o non sostituito C_{2-3} alchinile sostituito o non sostituito C_{3-4} alchinile sostituito o non sostituito C_{3-4} alchinile sostituito o non sostituito, C_{4-5} alchinile sostituito o non sostituito o C_{5-6} alchinile sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C_2) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C_3).

[0110] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è carbociclice sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{3-6} carbociclice sostituito o non sostituito, C_{3-4} carbociclice sostituito o non sostituito, C_{4-5} carbociclice sostituito o non sostituito o C_{5-6} carbociclice sostituito o non sostituito, opzionalmente sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito.

[0111] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è eterociclice sostituito o non sostituito, *ad es.* C_{3-6} eterociclice sostituito o non sostituito,

C₃₋₄ eterocicliche sostituito o non sostituito, C₄₋₅ eterocicliche sostituito o non sostituito o C₅₋₆ eterocicliche sostituito o non sostituito, opzionalmente sostituito con fluoro.

[0112] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è arile sostituito o non sostituito, *ad es.* fenile sostituito o non sostituito, opzionalmente sostituito con fluoro.

[0113] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è arile sostituito o non sostituito, *ad es.* eteroarile da 5 a 6 elementi opzionalmente sostituito, opzionalmente sostituito con fluoro.

[0114] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio, *ad es.* tra due e nove, due e otto, due e sette, due e sei, due e cinque, due e quattro, o due e tre atomi di carbonio, inclusi. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, R^{6a} è sostituito o non sostituito da C₂₋₃ alchile, sostituito da C₂₋₃ alchenile, sostituito o sostituito da C₂₋₃ alchinile, o carbocicliche C₃ sostituito o non sostituito.

[0115] In alcune forme di realizzazione, in cui almeno uno tra R^x e R^{5b} è fluoro; o almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro; R^{6a} è C₁₋₃ alchile sostituito o non sostituito, C₁₋₃ alchenile sostituito o non sostituito, C₁₋₃ alchinile sostituito o non sostituito o C₃ carbocicliche sostituito o non sostituito.

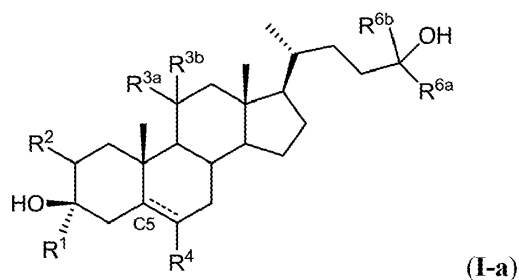
[0116] In alcune forme di realizzazione, R^{6a} e R^{6b} sono lo stesso gruppo. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} e R^{6b} sono gruppi differenti, e il carbonio in R^{6a} è attaccato ed è nella configurazione (S) o (R). In

alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-\text{CF}_3$ e R^{6b} è idrogeno o C_{1-4} alchile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro e R^{6b} è $-\text{CH}_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è sostituito con uno o più gruppi $-\text{OR}^{A6}$, in cui R^{A6} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è C_{2-4} alchile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchenile sostituito o non sostituito, C_{2-3} alchinile sostituito o non sostituito, C_3 carbocicliche sostituito o non sostituito e R^{6b} è $-\text{CH}_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è C_{2-4} alchile non sostituito, C_{2-3} alchenile non sostituito, C_{2-3} alchinile non sostituito, C_3 carbocicliche non sostituito e R^{6b} è $-\text{CH}_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro e R^{6b} è $-\text{CH}_3$.

Varie combinazioni di alcune forme di realizzazione

[0117] Varie combinazioni di alcune forme di realizzazione sono ulteriormente contemplate nel presente documento.

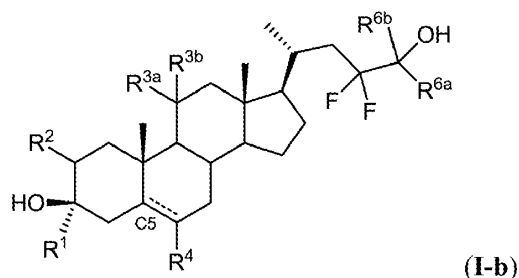
[0118] Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, in cui X è $-\text{CH}_2-$ e R^{5b} è idrogeno, a condizione che sia un composto di Formula (I-a):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è metile (C_1) opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etile (C_2) sostituito o non sostituito, n-propile (C_3) sostituito o non sostituito o isopropile (C_3) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è vinile (C_2) sostituito o non sostituito o allile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C_2) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$. In alcune forme di realizzazione, ---- rappresenta un legame singolo e l'idrogeno in C5 è *alfa*. In alcune forme di realizzazione, ==== rappresenta un doppio legame. In alcune forme di realizzazione, R^1 è $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. In alcune forme di realizzazione, R^2 è idrogeno, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropile, fluoro o cloro. In alcune forme di realizzazione,

R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *alfa*. In alcune forme di realizzazione, R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *beta*. In alcune forme di realizzazione, R^{3a} e R^{3b} sono entrambi idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{3a} e R^{3b} sono uniti per formare =O (osso). In alcune forme di realizzazione, R^4 è idrogeno.

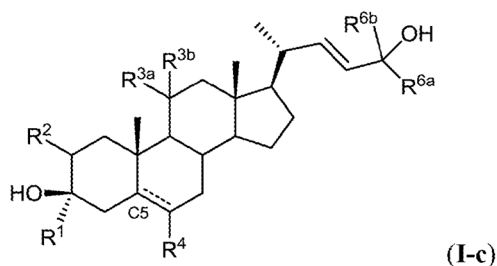
[0119] Sono qui descritti anche composti di Formula (I-b), in cui X è -CH₂- e R^{5a} e R^{5b} sono entrambi fluoro:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune istanze descritte, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune istanze descritte, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune istanze descritte, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune istanze descritte, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune istanze descritte, R^{6a} è metile (C₁), opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* -CH₃ o -CF₃. In alcune istanze descritte, R^{6a} è etile (C₂) sostituito o non sostituito, n-propile (C₃) sostituito o non sostituito o isopropile (C₃) sostituito o non sostituito. In alcune istanze descritte, R^{6a} è -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. In alcune istanze descritte, R^{6a} è vinile (C₂) sostituito o non sostituito o allile sostituito o non sostituito (C₃). In alcune istanze

descritte, R^{6a} è etinile (C_2) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune istanze descritte, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito. In alcune istanze descritte, R^{6b} è idrogeno. In alcune istanze descritte, R^{6b} è $-CH_3$ o $-CF_3$. In alcune istanze descritte, $\underline{\quad}$ rappresenta un legame singolo e l'idrogeno in C5 è *alfa*. In alcune istanze descritte, $\underline{\quad}$ rappresenta un doppio legame. In alcune istanze descritte, R^1 è $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. In alcune istanze descritte, R^2 è idrogeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropile, fluoro o cloro. In alcune istanze descritte, R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *alfa*. In alcune istanze descritte, R^2 è un sostituto non idrogeno nella configurazione *beta*. In alcune istanze descritte, R^{3a} e R^{3b} sono entrambi idrogeno. In alcune istanze descritte, R^4 è idrogeno.

[0120] In alcune forme di realizzazione, in cui X è $-C(R^X)_2-$ e un gruppo R^X e R^{5b} sono uniti per formare un doppio legame *trans*, è fornito un composto di Formula **(I-c)**:

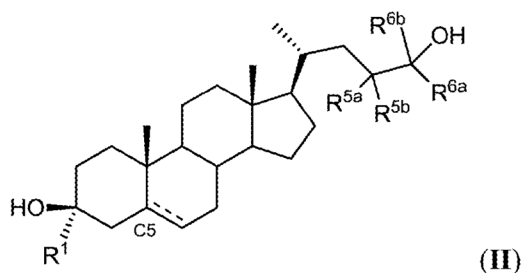


o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune forme

di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è metile (C₁) opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* -CH₃ o -CF₃. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etile (C₂) sostituito o non sostituito, n-propile (C₃) sostituito o non sostituito o isopropile (C₃) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è vinile (C₂) sostituito o non sostituito o allile (C₃) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C₂) sostituito o non sostituito o propargile (C₃) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è -CH₃ o -CF₃. In alcune forme di realizzazione, In alcune forme di realizzazione, ----- rappresenta un legame singolo e l'idrogeno in C5 è *alfa*. In alcune forme di realizzazione, ----- rappresenta un doppio legame. In alcune forme di realizzazione, R¹ è -CH₃ o -CH₂CH₃. In alcune forme di realizzazione, R² è idrogeno, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropile, fluoro o cloro. In alcune forme di realizzazione, R² è un sostituto non idrogeno nella configurazione *alfa*. In alcune forme di realizzazione, R² è un sostituto non idrogeno nella configurazione *beta*. In alcune forme di realizzazione, R^{3a} e R^{3b} sono entrambi idrogeno. In

alcune forme di realizzazione, R^{3a} e R^{3b} sono uniti per formare =O (osso).
In alcune forme di realizzazione, R^4 è idrogeno.

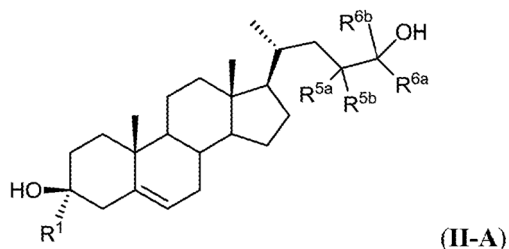
[0121] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è scelto dal composto di Formula (II):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è metile (C_1) opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* $-CH_3$ o $-CF_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etile (C_2) sostituito o non sostituito, n-propile (C_3) sostituito o non sostituito o isopropile (C_3) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-CH_2OR^{A6}$, $-CH_2CH_2OR^{A6}$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è vinile (C_2) sostituito o non sostituito o allile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C_2) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito.

In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è $-CH_3$ o $-CF_3$. In alcune forme di realizzazione, ----- rappresenta un legame singolo e l'idrogeno in C5 è *alfa*. In alcune forme di realizzazione, = rappresenta un doppio legame. In alcune forme di realizzazione, R^1 è $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

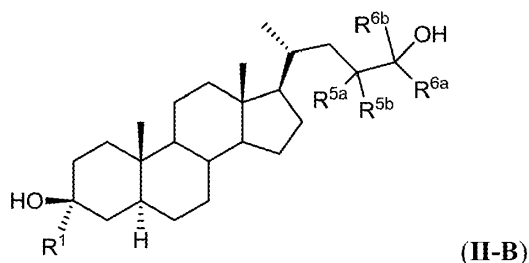
[0122] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è scelto dal composto di Formula (II-A):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è metile (C_1) opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* $-CH_3$ o $-CF_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etile (C_2) sostituito o non sostituito, n-propile (C_3) sostituito o non sostituito o isopropile (C_3) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è $-CH_2OR^{A6}$, $-CH_2CH_2OR^{A6}$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è vinile (C_2) sostituito o non sostituito o allile sostituito

o non sostituito (C₃). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C₂) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C₃). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è -CH₃ o -CF₃. In alcune forme di realizzazione, R¹ è -CH₃ o -CH₂CH₃.

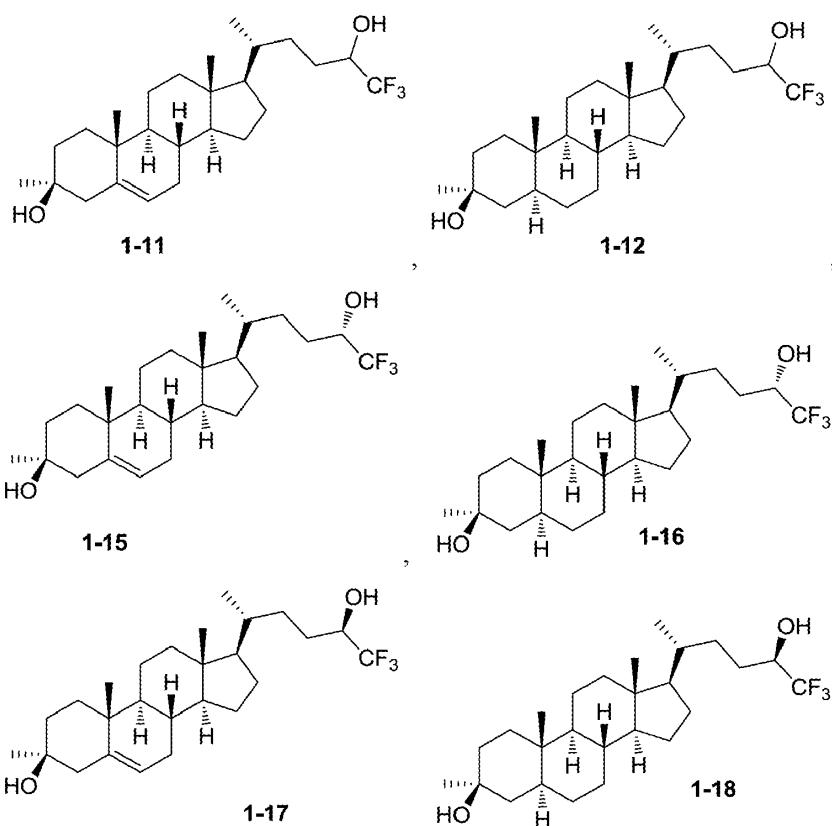
[0123] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è scelto da un composto di Formula (II-B):

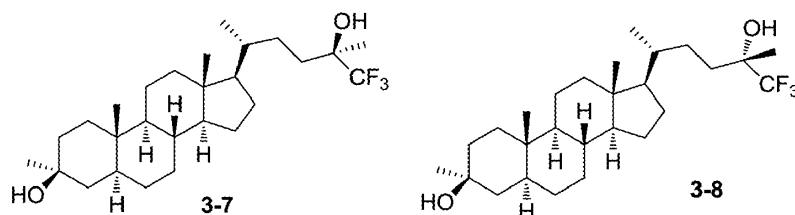
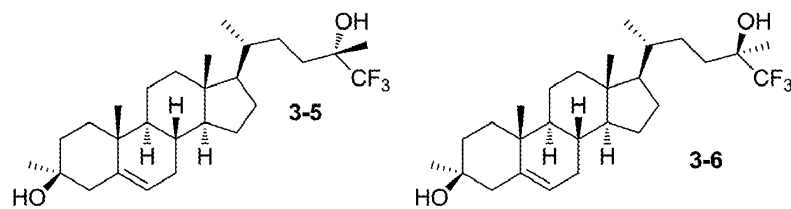
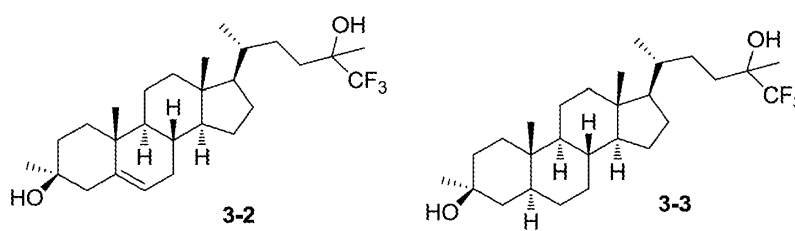
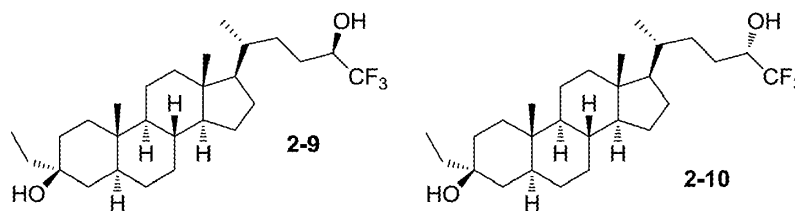
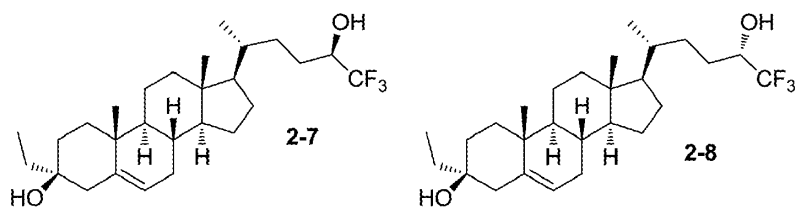
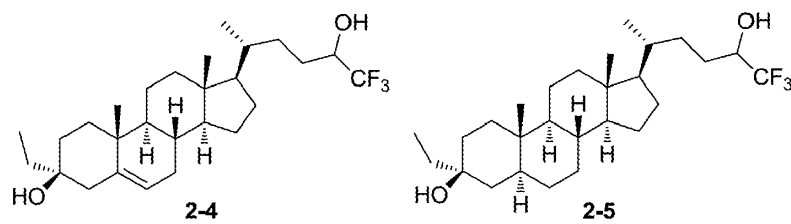


o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro. In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (S). In alcune forme di realizzazione, il carbonio a cui R^{6a} è attaccato è nella configurazione (R). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è metile (C₁) opzionalmente sostituito con uno o più atomi di fluoro, *ad es.* -CH₃ o -CF₃. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etile (C₂) sostituito o non sostituito, n-propile (C₃) sostituito o non sostituito o isopropile (C₃) sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. In alcune forme di

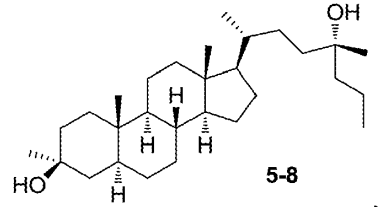
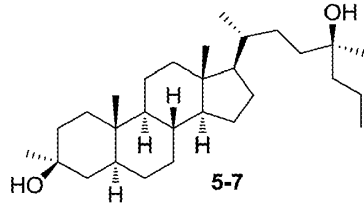
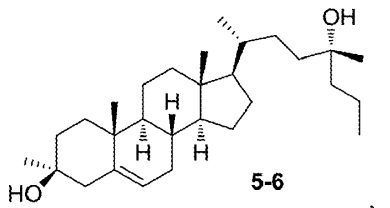
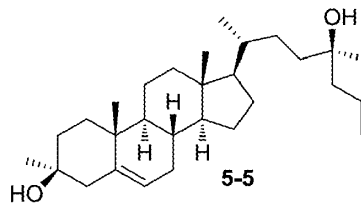
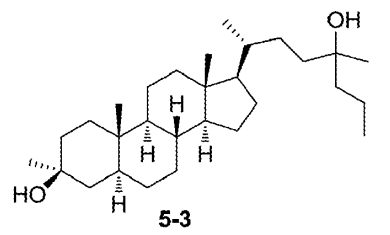
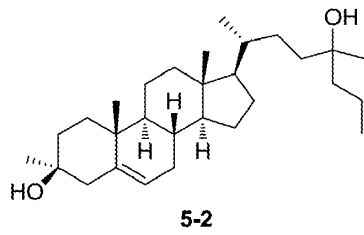
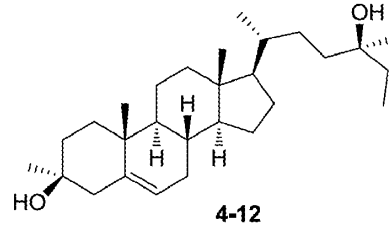
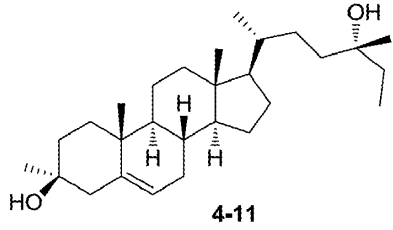
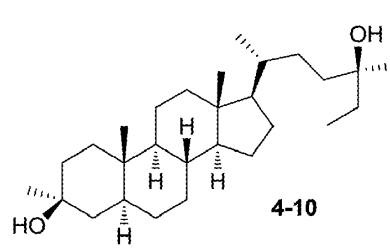
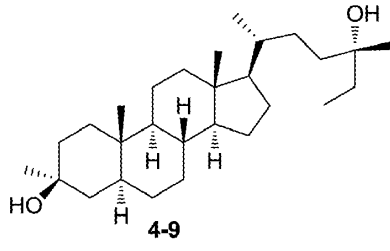
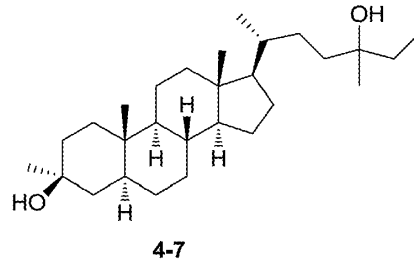
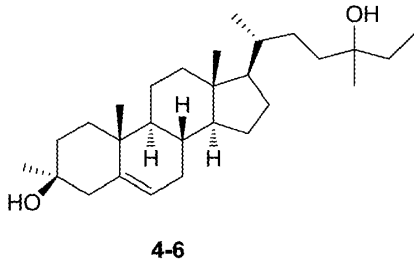
realizzazione, R^{6a} è vinile (C_2) sostituito o non sostituito o allile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è etinile (C_2) sostituito o non sostituito o propargile sostituito o non sostituito (C_3). In alcune forme di realizzazione, R^{6a} è ciclopropile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R^{6b} è $-CH_3$ o $-CF_3$. In alcune forme di realizzazione, R^1 è $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

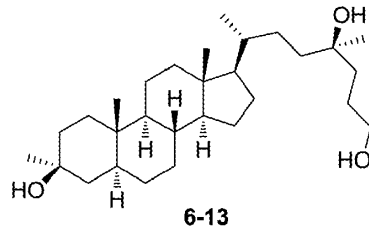
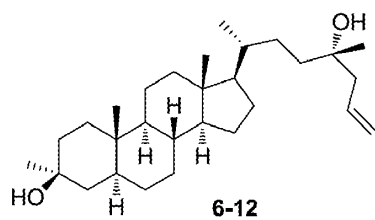
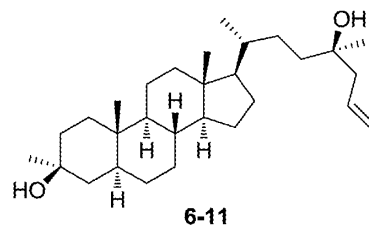
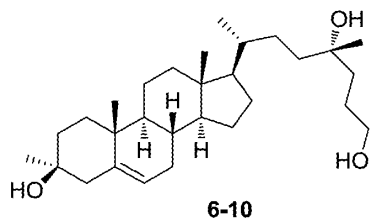
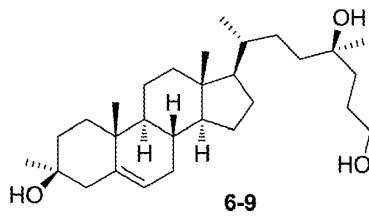
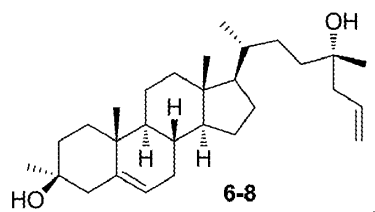
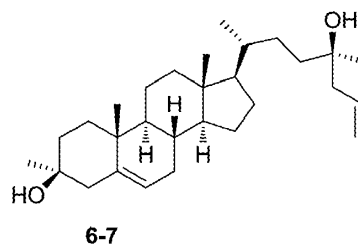
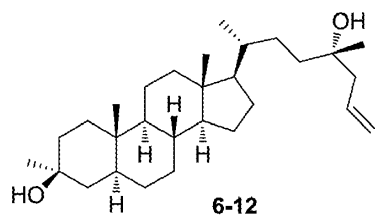
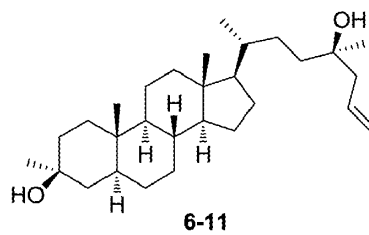
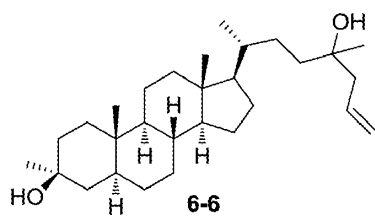
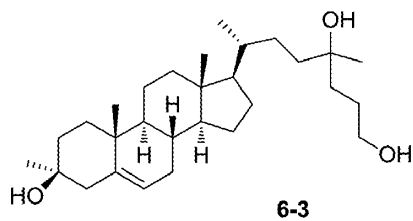
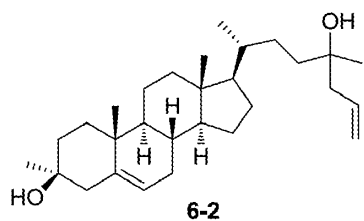
[0124] In alcune forme di realizzazione, un composto di Formula (I) è scelto dal gruppo costituito da:

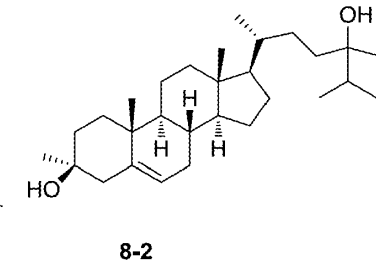
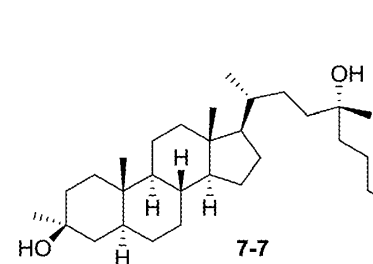
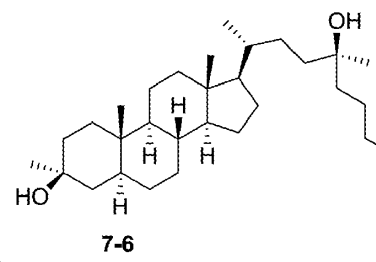
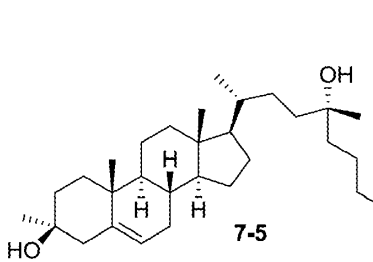
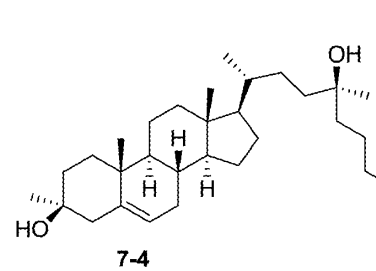
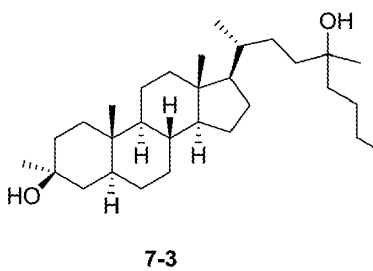
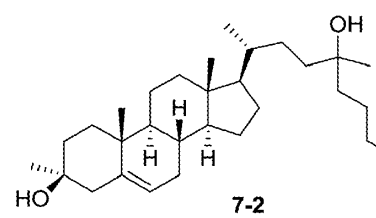
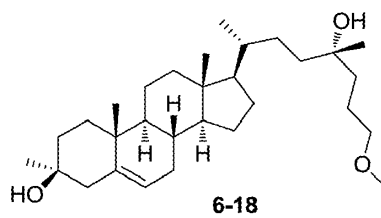
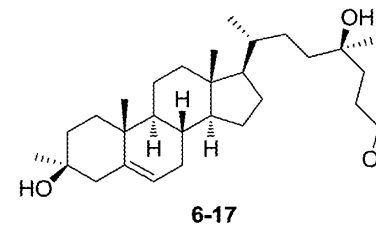
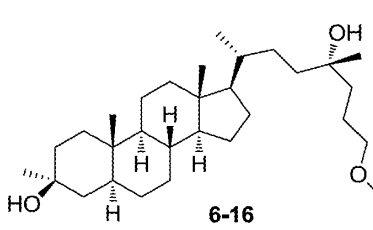
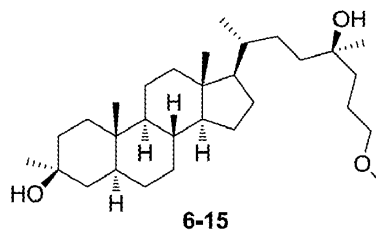
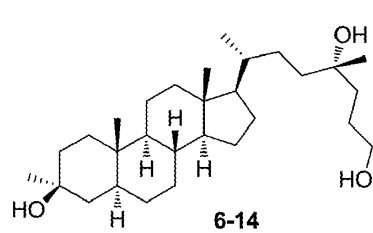


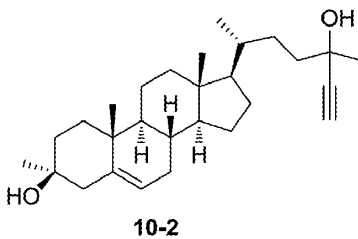
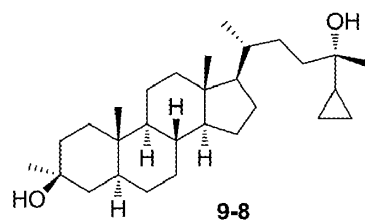
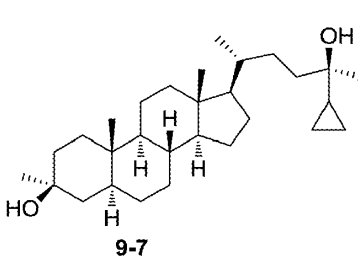
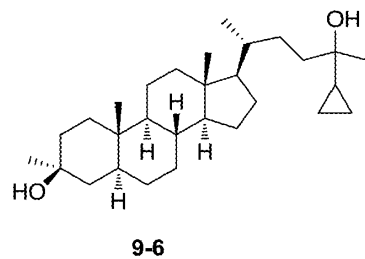
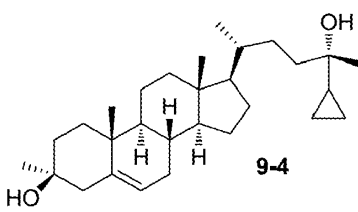
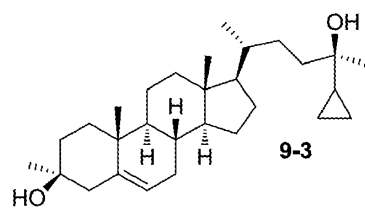
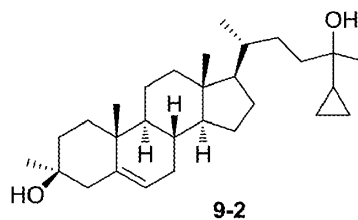
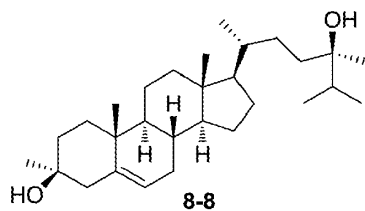
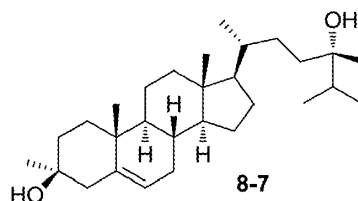
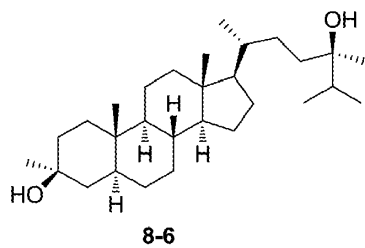
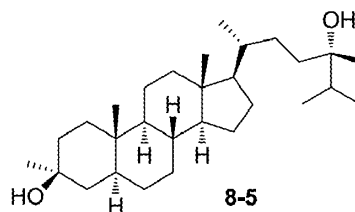
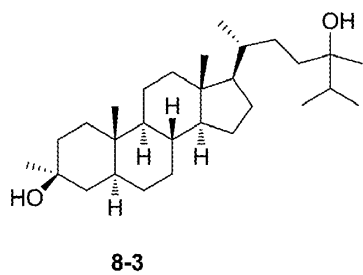


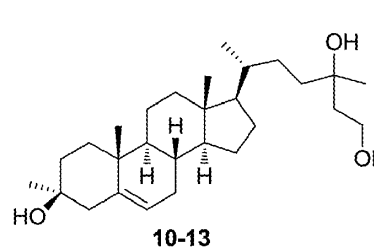
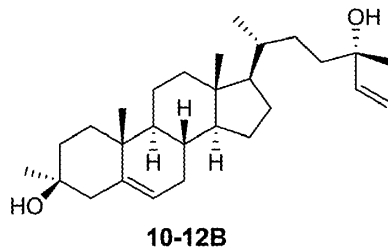
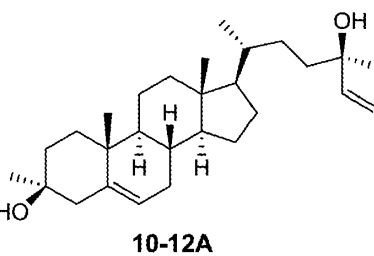
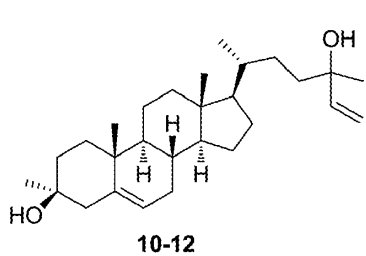
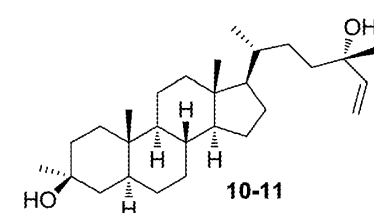
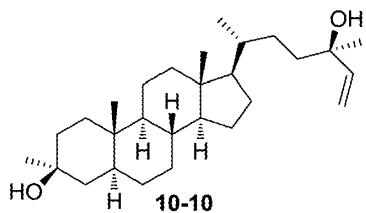
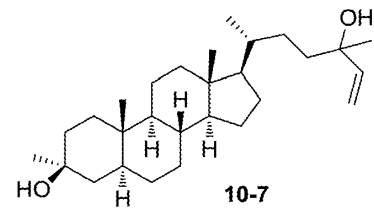
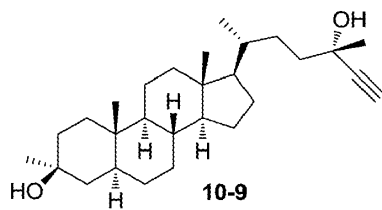
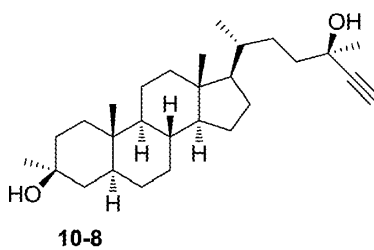
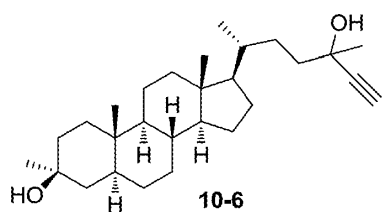
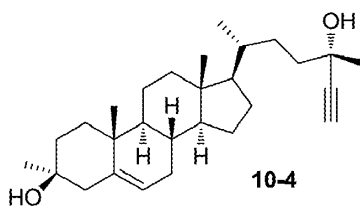
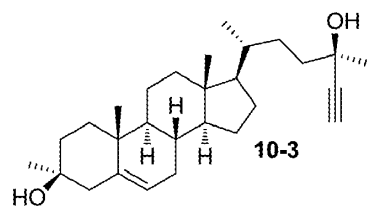
USBM-CPI-077 BM

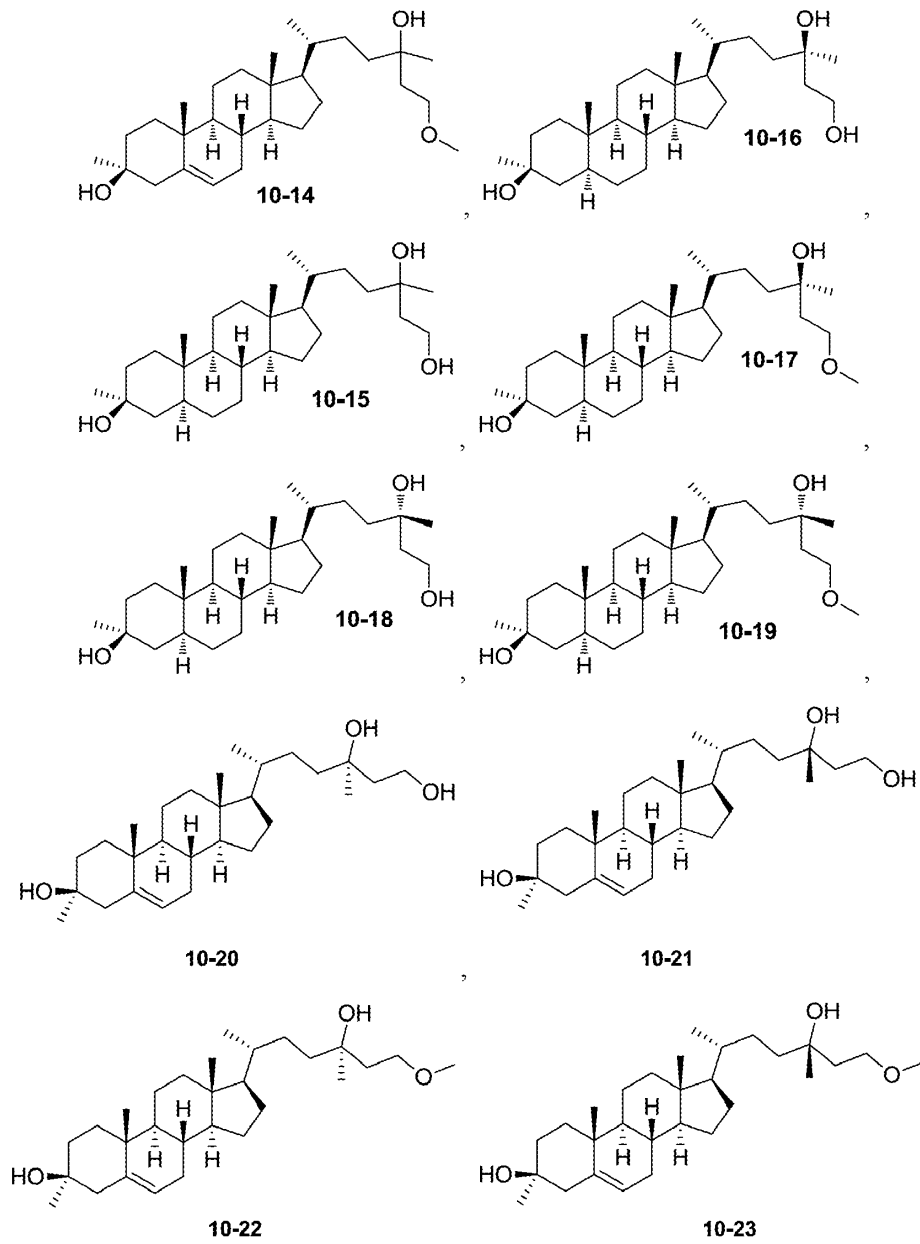






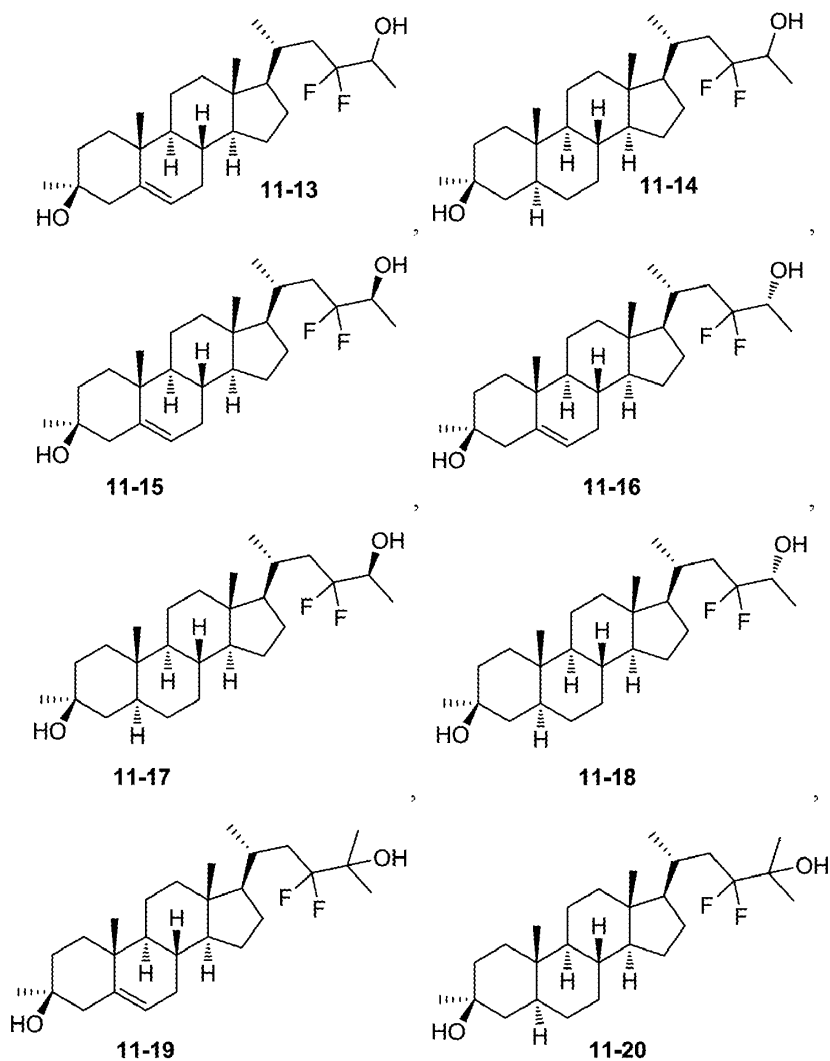






e loro sali farmaceuticamente accettabili.

[0125] Sono qui descritti anche composti di Formula (I) aventi le strutture:



e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Composizioni farmaceutiche

[0126] In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente un veicolo farmaceuticamente accettabile e una quantità efficace di un composto di Formula (I).

[0127] Quando impiegati come prodotti farmaceutici, i composti qui forniti sono tipicamente somministrati sotto forma di una

composizione farmaceutica. Tali composizioni possono essere preparate in un modo ben noto nell'arte farmaceutica e comprendono almeno un composto attivo.

[0128] In una forma di realizzazione, per quanto riguarda la composizione farmaceutica, il veicolo è un veicolo parenterale, orale o topico.

[0129] La presente invenzione riguarda anche un composto di Formula (I) o sua composizione farmaceutica per l'uso come prodotto farmaceutico o medicamento.

[0130] Generalmente, i composti qui forniti sono somministrati in una quantità terapeuticamente efficace. La quantità del composto effettivamente somministrata sarà tipicamente determinata da un medico, alla luce delle circostanze rilevanti, inclusa la condizione da trattare, la via scelta di somministrazione, l'effettivo composto somministrato, l'età, il peso e la risposta del singolo paziente, la gravità dei sintomi del paziente, e simili.

[0131] Le composizioni farmaceutiche qui fornite possono essere somministrate mediante una varietà di vie tra cui orale, rettale, transdermica, sottocutanea, endovenosa, intramuscolare e intranasale. A seconda della via di somministrazione prevista, i composti qui forniti sono preferibilmente formulati come composizioni iniettabili o orali o sotto forma di pomate, di lozioni o di cerotti tutti per la somministrazione transdermica.

[0132] Le composizioni per somministrazione orale possono assumere la forma di soluzioni liquide sfuse o sospensioni, oppure polveri sfuse. Più comunemente, tuttavia, le composizioni si presentano in forme di dosaggio unitario per facilitare il dosaggio preciso. Il termine "forme farmaceutiche unitarie" si riferisce a unità fisicamente distinte adatte come dosaggi unitari per soggetti umani e altri mammiferi, ciascuna unità contenente una quantità predeterminata di materiale attivo calcolata per produrre l'effetto terapeutico desiderato, in associazione a un eccipiente farmaceutico adatto. Tipiche forme di dosaggio unitario includono fiale o siringhe preriempite, predosate delle composizioni liquide o pillole, compresse, capsule o simili nel caso di composizioni solide. In tali composizioni, il composto è solitamente un componente minore (da circa 0,1 a circa 50% in peso o preferibilmente da circa 1 a circa il 40% in peso) mentre il resto è costituito da vari veicoli e coadiuvanti tecnologici utili per realizzare la forma di dosaggio desiderata.

[0133] Le forme liquide adatte per la somministrazione orale possono includere un veicolo acquoso o non acquoso adatto con tamponi, agenti di sospensione e somministrazione, coloranti, aromi e simili. Le forme solide possono includere per esempio, qualsiasi dei seguenti ingredienti, o composti di natura simile: un legante come cellulosa microcristallina, gomma adragante o gelatina; un eccipiente come amido o lattosio, un agente disgregante come acido alginico, Primogel, o amido di mais; un lubrificante come magnesio stearato; un glidante come

biossido di silicio colloidale; un agente dolcificante come saccarosio o saccarina; o un agente aromatizzante come menta piperita, metile salicilato o aroma di arancia.

[0134] Le composizioni iniettabili sono tipicamente basate su soluzione salina sterile iniettabile o soluzione salina tamponata con fosfato o altri veicoli iniettabili noti nell'arte. Come prima, il composto attivo in tali composizioni è tipicamente un componente minore, spesso è da circa lo 0,05 al 10% in peso, con il rimanente che è il vettore iniettabile e simili.

[0135] Le composizioni transdermiche sono tipicamente formulate come un unguento o crema topica contenente i principi attivi, generalmente in una quantità compresa tra circa 0,01 e circa 20% in peso, preferibilmente tra circa 0,1 e circa 20% in peso, preferibilmente tra circa 0,1 e circa 10% in peso e più preferibilmente tra circa 0,5 e circa 15% in peso. Quando formulati come unguento, i principi attivi saranno tipicamente combinati con una base per unguento paraffinica o miscibile in acqua. In alternativa, i principi attivi possono essere formulati in una crema con, per esempio, una base per crema olio in acqua. Tali formulazioni transdermiche sono ben note nell'arte e includono generalmente ulteriori ingredienti per migliorare la penetrazione dermica della stabilità dei principi attivi o della formulazione. Tutte queste formulazioni e ingredienti transdermici noti sono inclusi nello scopo qui fornito.

[0136] I composti qui forniti possono anche essere somministrati mediante un dispositivo transdermico. Di conseguenza, la somministrazione transdermica può essere realizzata usando un cerotto di tipo a serbatoio o di tipo a membrana porosa, o di una varietà a matrice solida.

[0137] I componenti sopra descritti per composizioni somministrabili, iniettabili o topicamente amministrabili per via orale sono meramente rappresentativi. Altri materiali, nonché tecniche di elaborazione e simili sono esposti nella Parte 8 di *Pharmaceutical Sciences* di Remington, 17a edizione, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

[0138] I componenti sopra descritti per composizioni somministrabili, iniettabili o topicamente amministrabili per via orale sono meramente rappresentativi. Altri materiali, nonché tecniche di elaborazione e simili sono esposti nella Parte 8 di *The Science and Practice of Pharmacy* di Remington, 21a edizione, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins.

[0139] I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati in forme a rilascio prolungato o da sistemi di somministrazione di farmaci a rilascio prolungato. Una descrizione di materiali a rilascio prolungato rappresentativi può trovarsi in *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0140] La presente invenzione riguarda anche le formulazioni farmaceuticamente accettabili di un composto di Formula (I). In una

forma di realizzazione, la formulazione comprende acqua. In un'altra forma di realizzazione, la formulazione comprende un derivato della ciclodestrina. Le ciclodestrine più comuni sono α -, β - e γ - ciclodestrine costituite da 6, 7 e 8 unità di glucosio α -1,4-legate, rispettivamente, opzionalmente comprendenti uno o più sostituti sulle frazioni di zucchero collegate, che includono, ma non sono limitate a, sostituzione di metilato, idrossialchilato, acilato e solfoalchiletere. In alcune forme di realizzazione, la ciclodestrina è un solfoalchil etere β -ciclodestrina, *ad es.* solfobutil etere β -ciclodestrina, noto anche come Captisol®. Vedere, *ad es.* U.S. 5,376,645. In alcune forme di realizzazione, la formulazione comprende esapropil- β -ciclodestrina. In una forma di realizzazione più particolare, la formulazione comprende esapropil- β -ciclodestrina (10-50% in acqua).

[0141] La presente invenzione riguarda anche il sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile di un composto di Formula (I). L'acido che può essere usato per preparare il sale farmaceuticamente accettabile è quello che forma un sale di addizione acida non tossico, *ovvero* un sale contenente anioni farmaceuticamente accettabili come il cloridrato, idrodioduro, bromidrato, nitrato, solfato, bisolfato, fosfato, acetato, lattato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluensolfonato e simili.

[0142] I seguenti esempi di formulazione illustrano composizioni farmaceutiche rappresentative che possono essere preparate secondo la presente invenzione. La presente invenzione, tuttavia, non è limitata alle seguenti composizioni farmaceutiche.

[0143] Formulazione esemplificativa 1 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 240-270 mg (80-90 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0144] Formulazione esemplificativa 2 - Capsule: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con unitamente a un diluente amido con un rapporto in peso approssimativo di 1:1. La miscela è inserita in capsule da 250 mg (125 mg di composto attivo per capsula).

[0145] Formulazione esemplificativa 3 - Liquido: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile (125 mg) può essere mescolato con saccarosio (1,75 g) e gomma di xantano (4 mg) e la miscela risultante può essere miscelata, fatta passare attraverso un setaccio con rete n. 10 anglosassone, quindi miscelato con una soluzione precedentemente preparata di cellulosa microcristallina e carbossimetil cellulosa di sodio (11:89, 50 mg) in acqua. Benzoato di sodio (10 mg), aroma e colore sono diluiti con acqua e aggiunti con agitazione. Si può quindi aggiungere acqua sufficiente a produrre un volume totale di 5 ml.

[0146] Formulazione esemplificativa 4 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina

secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 450-900 mg (150-300 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0147] Formulazione esemplificativa 5 - Iniezione: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere disciolto o sospeso in un terreno acquoso con soluzione salina sterile tamponata a una concentrazione di circa 5 mg/ml.

[0148] Formulazione esemplificativa 6 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 90-150 mg (30-50 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0149] Formulazione esemplificativa 7 - Compresse: v può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 30-90 mg (10-30 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0150] Formulazione esemplificativa 8 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina

secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 0,3-30 mg (0,1-10 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0151] Formulazione esemplificativa 9 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 150-240 mg (50-80 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0152] Formulazione esemplificativa 10 - Compresse: un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere miscelato sotto forma di polvere secca con un legante di gelatina secca con un rapporto in peso approssimativo di 1:2. Una quantità minore di stearato di magnesio è aggiunta come lubrificante. La miscela è formata in compresse da 270-450 mg (90-150 mg di composto attivo per compressa) in una pressa di pastigliatura.

[0153] I livelli di dose di iniezione variano da circa 0,1 mg/kg/ora ad almeno 10 mg/kg/ora, il tutto da circa 1 a circa 120 ore e in particolare da 24 a 96 ore. Un bolo di precarico da circa 0,1 mg/kg a circa 10 mg/kg o più può anche essere somministrato per ottenere adeguati livelli allo stato stazionario. Non si prevede che la dose totale massima superi circa 2 g/giorno per un paziente umano di 40-80 kg.

[0154] Per la prevenzione e/o il trattamento di condizioni a lungo termine il regime terapeutico di solito si estende per molti mesi o anni, pertanto la dose orale è preferibile per comodità e tolleranza del paziente. Con il dosaggio orale, sono regimi rappresentativi da uno a cinque e soprattutto da due a quattro e tipicamente tre dosi orali al giorno. Usando questi modelli di dosaggio, ciascuna dose fornisce da circa 0,01 a circa 20 mg/kg del composto qui fornito, con dosi preferite ciascuna fornendo da circa 0,1 a circa 10 mg/kg e specialmente da circa 1 a circa 5 mg/kg.

[0155] Le dosi transdermiche sono generalmente selezionate per fornire livelli ematici simili o più bassi rispetto a quelli ottenuti usando le dosi iniettabili.

[0156] Quando viene usato per prevenire l'insorgenza di un disturbo del sistema nervoso centrale, i composti qui forniti saranno somministrati a un soggetto a rischio per lo sviluppo della condizione, tipicamente su consiglio e sotto la supervisione di un medico, ai livelli di dosaggio sopra descritti. I soggetti a rischio di sviluppare una particolare condizione generalmente includono quelli che hanno una storia familiare della condizione, o quelli che sono stati identificati da test genetici o screening per essere particolarmente suscettibili allo sviluppo della condizione.

Indicazioni mediche

[0157] Composti di Formula (I), e loro sali farmaceuticamente accettabili, come qui descritti, sono generalmente progettati per modulare la funzione NMDA, e quindi per agire come steroidi neuroattivi

da usare nel trattamento e nella prevenzione di condizioni correlate al sistema nervoso centrale in un soggetto. La modulazione, come qui usata, si riferisce all'inibizione o al potenziamento della funzione del recettore NMDA. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può agire come un modulatore allosterico negativo (NM) di NMDA e inibire la funzione del recettore NMDA. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può agire come modulatori allosterici positivi (PAM) di NMDA e potenziare la funzione del recettore NMDA.

[0158] Condizioni esemplificative del sistema nervoso centrale correlate alla modulazione NMDA includono, ma non sono limitate a, disturbi dell'adattamento, disturbi d'ansia (compreso disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress, fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzato), disturbi cognitivi (incluso morbo di Alzheimer e altre forme di demenza), disturbi dissociativi, disturbi alimentari, disturbi dell'umore (inclusa depressione, disturbo bipolare e disturbo distimico), schizofrenia o altri disturbi psicotici (incluso disturbo schizoaffettivo), disturbi del sonno (inclusa insonnia), disturbi correlati all'abuso di sostanze, disturbi della personalità (compresi ossessivo-compulsivi disturbo della personalità), disturbi dello spettro autistico (compresi quelli che coinvolgono mutazioni del gruppo di proteine Shank), disturbi dello sviluppo neurologico (compresa la sindrome di Rett), dolore (incluso dolore acuto e cronico), disturbi epilettici (incluso stato epilettico e forme

monogeniche di epilessia quali malattia di Dravet e complesso della sclerosi tuberosa (TSC)), ictus, lesione cerebrale traumatica, disturbi del movimento (inclusa malattia di Huntington e morbo di Parkinson) e tinnito. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere usato per indurre sedazione o anestesia. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, è utile nel trattamento o nella prevenzione di disturbi dell'adattamento, disturbi d'ansia, disturbi cognitivi, disturbi dissociativi, disturbi alimentari, disturbi dell'umore, schizofrenia o altri disturbi psicotici, disturbi del sonno, disturbi legati alle sostanze, disturbi della personalità, disturbi dello spettro autistico, disturbi dello sviluppo neurologico, dolore, disturbi epilettici, ictus, lesioni cerebrali traumatiche, disturbi del movimento e tinnito.

[0159] In un altro aspetto, è fornito un composto dell'invenzione, per l'uso in un metodo di trattamento o nella prevenzione dell'eccitabilità del cervello in un soggetto suscettibile o affetto da una condizione associata a eccitabilità del cervello, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0160] In ancora un altro aspetto, la presente invenzione fornisce una combinazione di un composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile, e un altro agente farmaceuticamente attivo. I composti qui forniti possono essere somministrati come unico agente attivo oppure possono essere somministrati in combinazione con

altri agenti. La somministrazione in combinazione può essere effettuata con qualsiasi tecnica chiara per gli esperti nel ramo, tra cui, ad esempio, la somministrazione separata, sequenziale, concomitante e alternata.

Esempi

[0161] Affinché l'invenzione qui descritta possa essere più completamente compresa, vengono esposti i seguenti esempi. Gli esempi sintetici e biologici descritti in questa applicazione sono offerti per illustrare i composti, le composizioni farmaceutiche e i metodi qui forniti e non devono essere interpretati in alcun modo come limitanti il loro ambito. Dei seguenti esempi, l'esempio 11 non è un esempio dell'invenzione ed è presente solo a scopo di confronto. L'esempio 12 descrive nel dettaglio la produzione dell'intermedio, che non è di per sé un composto della presente invenzione.

Materiali e metodi

[0162] I composti qui forniti possono essere preparati da materiali di partenza facilmente disponibili usando i seguenti metodi e procedure generali. Si apprezzerà che quando vengono fornite condizioni di processo tipiche o preferite (*ovvero* temperature di reazione, tempi, rapporti molari di reagenti, solventi, pressioni, ecc.), è possibile usare anche altre condizioni di processo se non diversamente specificato. Le condizioni ottimali di reazione possono variare con i particolari reagenti o solvente utilizzati, ma tali condizioni possono essere determinate da un esperto nel ramo mediante l'ottimizzazione di routine.

[0163] Inoltre, come risulterà evidente agli esperti nel ramo, possono essere necessari gruppi di protezione convenzionali per impedire a determinati gruppi funzionali di subire reazioni indesiderate. La scelta di un gruppo protettore adatto per un particolare gruppo funzionale, così come le condizioni adatte per la protezione e la deprotezione, sono ben noti nell'arte. Per esempio numerosi gruppi protettivi e la loro introduzione e rimozione sono descritti in T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, seconda edizione, Wiley, New York, 1991, e nella bibliografia ivi citata.

[0164] I composti qui forniti possono essere isolati e purificati mediante procedure standard note. Tali procedure includono (ma non sono limitate a) ricristallizzazione, cromatografia su colonna, HPLC o cromatografia con fluido supercritico (SFC). I seguenti schemi sono illustrati con dettagli sulla preparazione di biarilammidi sostituiti rappresentativi che sono stati elencati qui. I composti qui forniti possono essere preparati da materiali di partenza e reagenti noti o commercialmente disponibili da un esperto nel ramo della sintesi organica. Colonne chirali esemplificative disponibili per l'uso nella separazione/purificazione degli enantiomeri/diastereomeri qui forniti includono, ma non sono limitati a, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD- H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ e CHIRALCEL® OK.

[0165] Metodo generale per la cromatografia con fluido supercritico (SFC): la purificazione SFC è stata effettuata usando uno strumento SFC preparativo Thar 200 dotato di un ChiralPak AD-10 μm , ID 200x50 mm. I composti sono stati separati mediante eluizione con miscele di anidride carbonica e metanolo o etanolo (*ad es.* metanolo o etanolo al 20-35% e idrossido di ammonio allo 0,1%) con una portata di 55-200 ml/min e monitorati a 220 nm di lunghezza d'onda.

[0166] Gli isomeri puri semplici sono stati ottenuti dopo separazione cromatografica SFC, ottenendo due isomeri con un rapporto diastereomerico $\geq 95:5$, come determinato dalla cromatografia SFC.

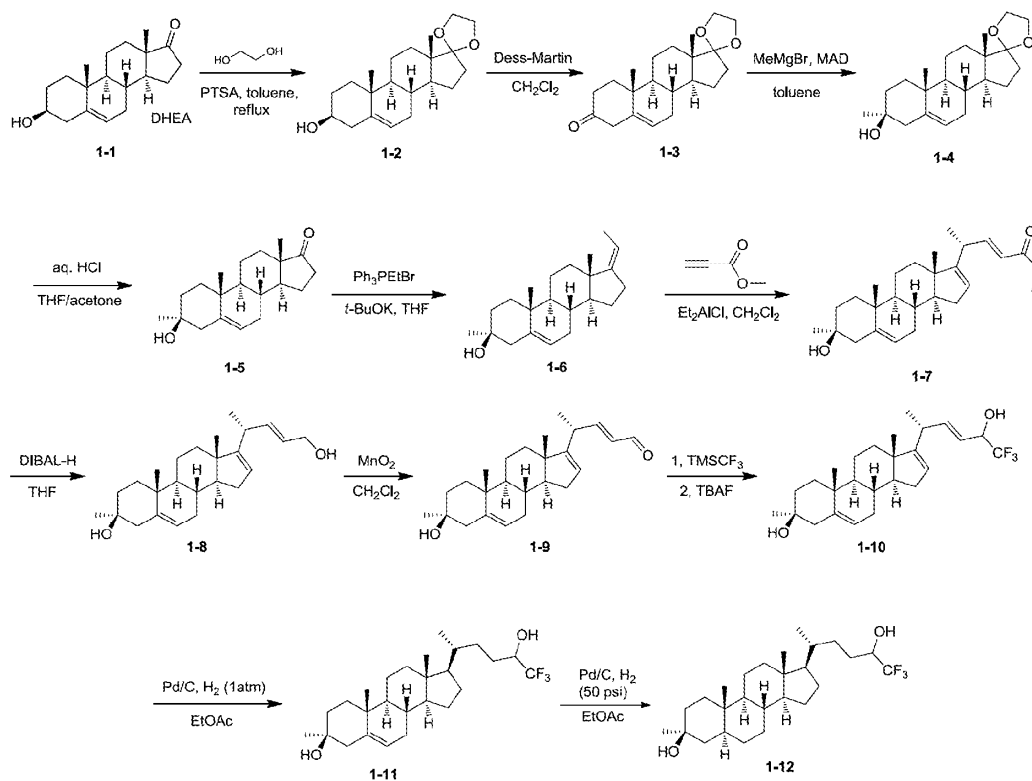
[0167] La configurazione dello stereocentro steroide C-24 degli isomeri **1-13** e **1-14** e **2-20** e **2-21** è stata determinata con il metodo Mosher (Dale, J. A., Dull, D. L., and Mosher, H. S. (1969) J. Org. Chem. 34, 2543). La configurazione C-24 dei derivati successivi che impiegava tali intermedi, ad esempio **1-15** e **1-17**, è stata assegnata di conseguenza.

[0168] Per tutti gli altri singoli diastereomeri, per i quali lo stereocentro C-24 non è stato determinato con il metodo Mosher, il primo diastereomero eluente dall'SFC è stato assegnato provvisoriamente per essere attaccato nella configurazione (R) a C-24, mentre il secondo diastereomero eluente dall'SFC è stato provvisoriamente assegnato per essere attaccato nella configurazione (S) al C-24. Le assegnazioni non sono state confermate in modo inequivocabile con il metodo Mosher o altre tecniche.

Esempio 1.

[0169]

(a)

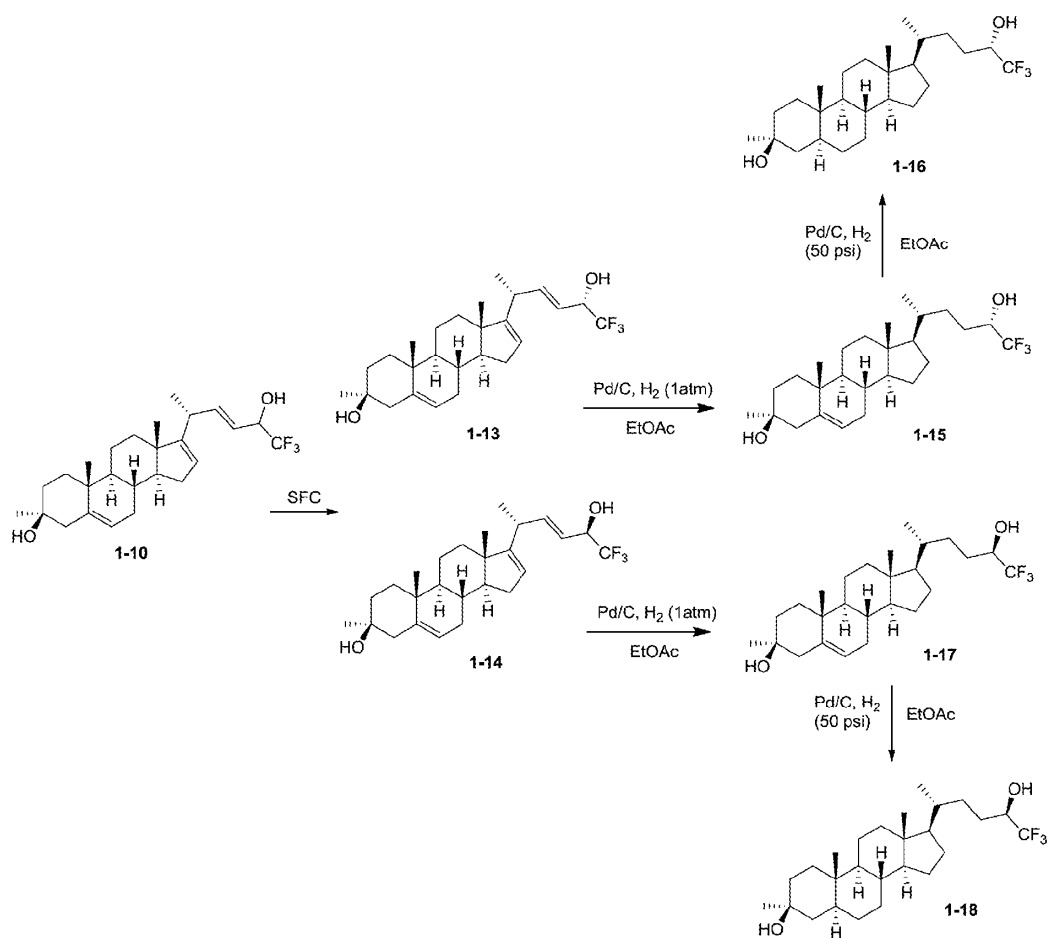


"toluene" = toluene

"reflux" = *riflusso*

"aq. HCl" = HCl *acq.*

(b)



[0170] Preparazione del composto 1-2. Ad una soluzione di chetone **1-1** (50,0 g, 0,17 mol) e glicole etilenico (62 ml) in toluene (600 ml) è stato aggiunto acido *p*-toluenosolfonico (1,4 g, 7,28 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso durante la notte con una trappola Dean-Stark. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acetato di etile (500 ml) e lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo (300 ml x 2) e soluzione salina (300 ml x 2). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio e concentrata sottovuoto per ottenere il prodotto grezzo **1-2** (64,0 g, 100%), direttamente usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. ¹H

NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,35 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 4H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,34-2,21(m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,63-1,33 (m, 10H), 1,32-1,19 (m, 1H), 1,14-1,03 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,99-0,93 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).

[0171] Preparazione del composto 1-3. Ad una soluzione del composto **1-2** (32 g, 96 mmol) in CH₂Cl₂ secco (1200 ml) è stato aggiunto il reagente Dess-Martin (81 g, 192 mmol) in porzioni a 0 °C. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ = 1:3 (1 litro) acquoso saturo. La fase organica è stata lavata con soluzione salina (500 mL) ed essiccata su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il prodotto grezzo **1-3** (33,0 g, 100%), direttamente usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. ¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,34 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,77-4,00 (m, 4H), 3,19-3,39 (m, 1H), 2,83 (dd, J=16,44, 2,13 Hz, 1H), 2,38-2,59 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 3H), 1,54-1,73 (m, 4H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98-1,12 (m, 1H), 0,83-0,93 (m, 3H).

[0172] Preparazione di MAD. Ad una soluzione di 2,6-di-terz-butil-4-metilfenolo (40 g, 180 mmol) in toluene (200 ml) è stata aggiunta una soluzione di AlMe₃ (45 ml, 90 mmol, 2 M in esano) a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente

per 1 ora e utilizzata come soluzione di **MAD** in toluene nella fase successiva senza alcuna purificazione.

[0173] Preparazione del composto 1-4. Ad una soluzione di **MAD** (90 mmol, preparata al momento) in toluene (200 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione del composto **1-3** (10 g, 30 mmol) in toluene (80 ml) a -78 °C per un periodo di 1 ora sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, una soluzione di CH₃MgBr (30 ml, 90 mmol, 1,0 M in toluene) è stata aggiunta a gocce a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a -40 °C e agitata a questa temperatura per 3 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl acquosa satura (200 ml) ed estratta con EtOAc (150 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere il composto **1-4** (4 g, 38%) sotto forma di polvere bianca. ¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,75-4,04 (m, 4H), 2,42 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,88-2,12 (m, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 4H), 1,19-1,32 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,99-1,03 (m, 3H), 0,92-0,98 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).

[0174] Preparazione del composto 1-5. Ad una soluzione del composto **1-4** (6,0 g, 17,3 mmol) in THF (200 ml) è stata aggiunta

soluzione acquosa di HCl (35 ml, 1 M) e acetone (35 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 20 ore a temperatura ambiente. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) indicava che la reazione era completa. Quindi la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (200 ml), lavata con soluzione acquosa di NaHCO₃ satura (200 ml), essiccata su Na₂SO₄ e fatta evaporare a pressione ridotta per ottenere **1-5** (5,2 g, 99,2%). ¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,27 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,09-1,84 (m, 4 H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,26-1,08 (m, 4H), 1,05 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H).

[0175] Preparazione del composto 1-6. Ad una soluzione di Ph₃PEtBr (12,25 g, 33,00 mmol) in THF secco (15 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di *t*-BuOK (3,70 g, 33,00 mmol) in THF secco (10 ml) sotto N₂ a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Quindi una soluzione di **1-5** (1,00 g, 3,31 mmol) in THF (10 ml) è stata aggiunta a gocce e la miscela risultante è stata agitata a 70 °C per 4 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) indicava che il materiale di partenza era stato completamente consumato. La reazione è stata raffreddata con soluzione acquosa satura di NH₄Cl (50 ml) ed estratta con EtOAc (30 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e concentrate sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 12:1) per ottenere **1-6** (900 mg, 90,9%) sotto forma di polvere bianca. ¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,32 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,29-2,21

(m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,81-1,45 (m, 14H), 1,30-1,15 (m, 3 H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95-1,01 (m, 1H), 0,90 (s, 3H).

[0176] Preparazione del composto 1-7. Ad una soluzione del composto **1-6** (1,00 g, 3,20 mmol) e metil propiolato (0,67 g, 8,00 mmol) in CH₂Cl₂ secco (15 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di Et₂AlCl (12,8 ml, 12,8 mmol, 1 M in toluene) con agitazione a 0 °C. Quindi la reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 20 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 5:1) indicava che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata con soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (30 ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (30 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e concentrate sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere **1-7** (1,00 g, 78,7%) sotto forma di polvere bianca. ¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 6,97-6,91 (m, 1 H) 5,82 (d, *J*=16 Hz, 1 H), 5,42-5,41 (m, 1H), 5,32 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,73 (s, 3 H), 3,04-3,00 (m, 1 H), 2,43 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,88-1,50 (m, 12H), 1,40-1,20 (m, 3 H), 1,21-1,26 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=6,78 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

[0177] Preparazione del composto 1-8. Ad una soluzione del composto **1-7** (1,75 g, 4,4 mmol) in THF secco (20 ml), DIBAL-H (1 M in THF, 22 ml, 22,0 mmol) è stato aggiunto a gocce a -78 °C sotto azoto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 30 °C e quindi agitata per 2 ore a 30 °C. La reazione è stata raffreddata con aggiunta di H₂O (2 ml),

diluita con EtOAc (200 ml) ed essiccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati sottovuoto per ottenere il prodotto grezzo **1-8** (1,6 g, 98%), direttamente usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

[0178] Preparazione del composto 1-9. Una miscela di **1-8** (1,6 g, 4,3 mmol) e MnO₂ (7,5 g, 86,0 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) è stata agitata a 30 °C per 20 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo **1-9** (1,3 g, 82%), direttamente utilizzato nella fase successiva senza purificazione. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDC13) δ 9,54 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,84-6,78 (dd, *J*₁=15,6 Hz, *J*₂=7,6 Hz, 1H), 5,54-5,49 (dd, *J*₁=15,6 Hz, *J*₂=7,6 Hz, 1H), 5,45-5,44 (m, 1H), 5,32 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1 H), 2,42 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,00-1,52 (m, 13H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

[0179] Preparazione del composto 1-10. A una sospensione di **1-9** (600 mg, 1,63 mmol) e CsF (120 mg, 0,82 mmol) in toluene/THF (18 ml, 8/1) è stato aggiunto TMSCF₃ (2,4 ml, 16,3 mmol) e la miscela è stata agitata per 20 °C a temperatura ambiente sotto azoto. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3/1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. È stata aggiunta una soluzione di TBAF (6,8 ml, 1 M in THF) e la miscela è stata agitata per 4 ore a

temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con MTBE (200 ml), lavata con una soluzione di NaHCO₃ satura (30 ml x 3) e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 12:1) per ottenere **1-10** (300 mg, 42%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,97-5,91 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H), 5,54-5,49 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,42 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,79 (s, 3H).

[0180] Preparazione del composto 1-11. Una miscela di **1-10** (40 mg, 0,09 mmol) e Pd/C al 5% (10 mg) in EA (10 ml) è stata idrogenata per 2 ore a 30 °C sotto 1 atm di pressione dell'idrogeno. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EA (10 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE/EA = 8/1) per ottenere **1-11** (20 mg, 50%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 2,42 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,86-1,41 (m, 16H), 1,38-1,11 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,08-1,04 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H).

[0181] Preparazione del composto 1-13 e 1-14. **1-13** (120 mg, 40%) e **1-14** (120 mg, 40%) sono stati ottenuti mediante purificazione

SFC da **1-10** (300 mg, 0,814 mmol). La configurazione di **1-13** e **1-14** è stata confermata con il metodo Mosher.

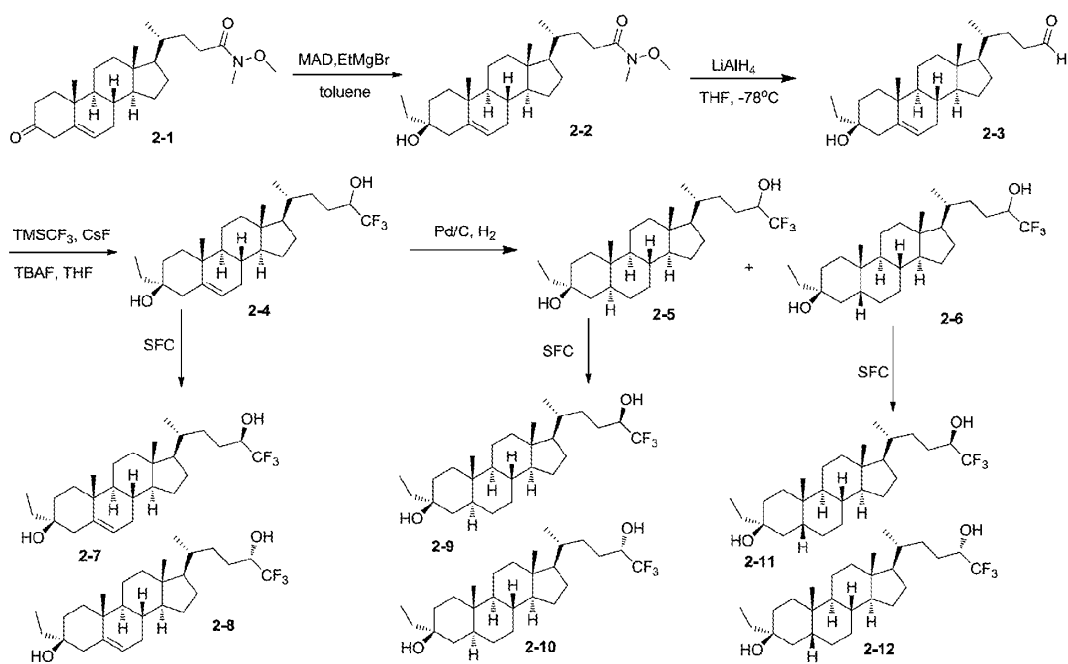
[0182] Preparazione del composto 1-15. Una miscela di **1-13** (120 mg, 0,27 mmol) e Pd/C al 5% (20 mg) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata per 20 ore a temperatura ambiente sotto H₂ (1 atm). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (10 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 8/1) per ottenere **1-15** (70 mg, 59%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,02-1,29 (m, 18H), 1,28-1,08 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

[0183] Preparazione del composto 1-17. Una miscela di **1-14** (120 mg, 0,27 mmol) e Pd/C al 5% (20 mg) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata per 20 ore a temperatura ambiente sotto H₂ (1 atm). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (10 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 8/1) per ottenere **1-17** (71 mg, 59%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,27 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,03-1,28 (m, 19H), 1,25-1,03 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

Esempio 2.

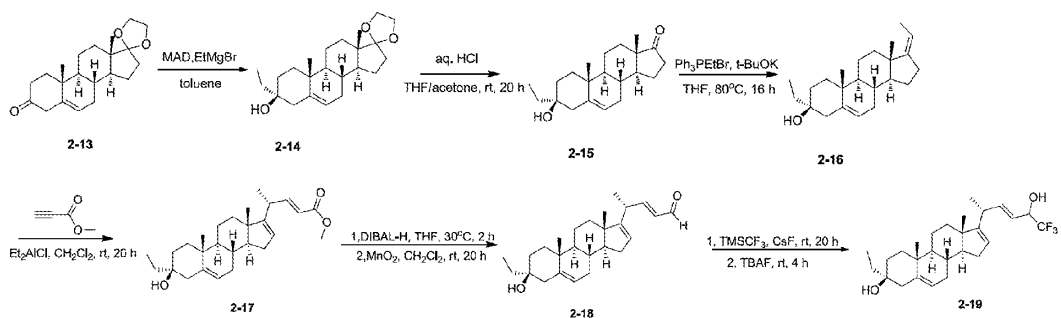
[0184]

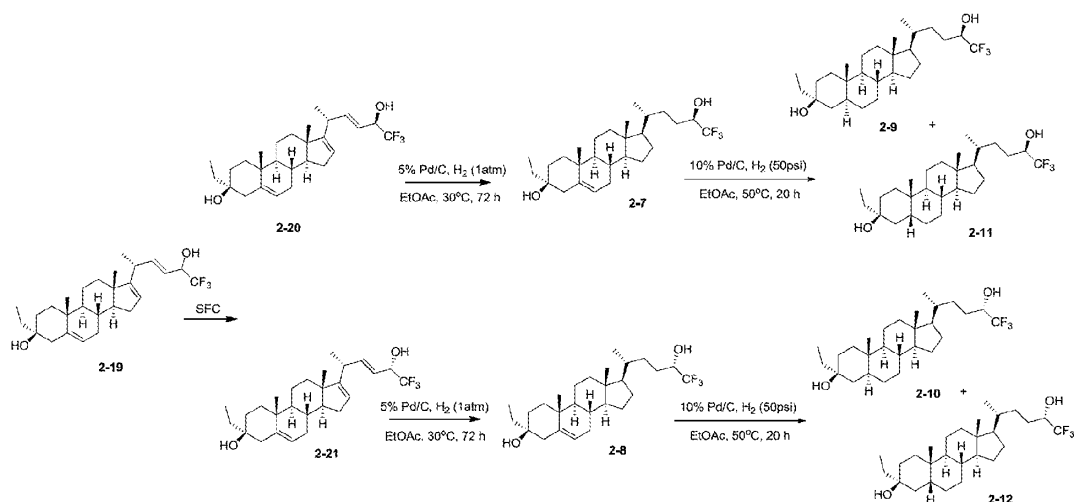
(a)



"toluene" = toluene

(b)





"toluene" = toluene

"rt" = temperatura ambiente

[0185] Preparazione di 2-2. Ad una soluzione di **MAD** (28,87 mmol, preparata al momento) in toluene (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di **2-1** (4 g, 9,62 mmol) in toluene (20 ml) a -78 °C per un periodo di 1 ora sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, una soluzione di EtMgBr (29 ml, 28,87 mmol, 1,0 M in toluene) è stata aggiunta a gocce a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a -40 °C e agitata a questa temperatura per 3 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (200 ml) ed estratta con EtOAc (150 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere il prodotto **2-2** (2,0 g, 47,6%) sotto forma di polvere bianca.

¹H NMR: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,28 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,53-1,26 (m, 10H), 1,19-1,01 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,98-0,90 (m, 4H), 0,85 (t, J=6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0186] Preparazione di 2-3. Ad una sospensione di LiAlH₄ (852,6 mg, 22,43 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto **2-2** (2,0 g, 4,48 mmol) a -78 °C, quindi la soluzione è stata agitata a -78 °C per 2 ore. La miscela è stata versata in soluzione di NaOH satura acquosa (2 ml) ed estratta con EtOAc (50 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere il prodotto **2-3** (600 mg, 35%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 5,28 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,51-2,22 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,65-1,629 (m, 1H), 1,50-1,21 (m, 10H), 1,19-1,06 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 4H), 0,87 (t, J=6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0187] Preparazione di 2-4. A una miscela di **2-3** (0,3 g, 0,78 mmol) e CsF (0,06 g, 0,39 mmol) in toluene/THF (18 ml, 8/1) è stato aggiunto TMSCF₃ (1,2 ml, 7,8 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte sotto azoto. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3/1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. È stata aggiunta una soluzione di

TBAF (7,8 ml, 7,8 mmol, 1 M in THF) e la miscela è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con *tert*-butil metil etere (30 ml), lavata con soluzione acq. di NaHCO₃ satura (10 ml x 3) e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **2-4** (80 mg, 22%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,29 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 2,36 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,86-1,61 (m, 6H), 1,54-1,06 (m, 17H), 1,03 (s, 3H), 1,02-0,91 (m, 5H), 0,85 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0188] Preparazione di 2-5 e 2-6. Una miscela di **2-4** (0,07 g, 0,15 mmol) e Pd/C al 10% (20 mg) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata per 36 ore a 50 °C sotto H₂O (344738) (50 psi). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (20 inLx 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 25/1) per ottenere **2-5** (25 mg, 35,7%) e **2-6** (20 mg, 28,6%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (2-5):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 3,87-3,82 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 6H), 1,56-1,17 (m, 16H), 1,13-0,96 (m, 6H), 0,93 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 0,88 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,86-0,84 (m, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,67-0,61 (m, 4H). **¹H NMR (2-6):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 3,83-3,76 (m, 1H), 1,95-1,52 (m, 10H), 1,43-0,98 (m, 22H), 0,89 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

[0189] Preparazione di 2-14. Ad una soluzione di **MAD** (91 mmol, preparata al momento) in toluene (200 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione del composto **2-13** (10 g, 30 mmol) in toluene (80 ml) a -78 °C per un periodo di 1 ora sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, una soluzione di EtMgBr (91 ml, 91 mmol, 1,0 M THF) è stata aggiunta a gocce a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a -40 °C e agitata a questa temperatura per 3 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl acquosa satura (200 ml) ed estratta con EtOAc (150 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere il composto **2-14** (4 g, 40%) sotto forma di polvere bianca.

[0190] Preparazione di 2-15. Ad una soluzione di **2-14** (4,0 g, 111 mmol) in THF (200 ml) è stata aggiunta soluzione acquosa di HCl (35 ml, 1 M) e acetone (35 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 20 ore a temperatura ambiente. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) indicava che la reazione era completa. Quindi la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (200 ml), lavata con soluzione acquosa di NaHCO₃ satura (200 ml), essiccata su Na₂SO₄ e fatta evaporare a pressione ridotta per ottenere **2-15** (3 g, 88%) sotto forma di solido bianco.

[0191] Preparazione di 2-16. Ad una soluzione di Ph_3PEtBr (15,8 g, 42,6 mmol) in THF secco (50 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di *t*-BuOK (4,8 g, 42,6 mmol) in THF secco (20 ml) sotto N_2 a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ora. Quindi una soluzione di **2-15** (2,7 g, 8,5 mmol) in THF (20 ml) è stata aggiunta a gocce e la miscela risultante è stata agitata a 80 °C per 16 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) indicava che il materiale di partenza era stato completamente consumato. La reazione è stata raffreddata con soluzione acquosa satura di NH_4Cl (100 ml) ed estratta con EtOAc (30 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 e concentrate sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 12:1) per ottenere **2-16** (1,8 g, 64%) sotto forma di solido bianco.

[0192] Preparazione di 2-17. Ad una soluzione del composto **2-16** (1,8 g, 5,5 mmol) e metil propiolato (1,1 g, 13,7 mmol) in CH_2Cl_2 secco (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di Et_2AlCl (22 ml, 22 mmol, 1 M in toluene) con agitazione a 0 °C. Quindi la reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 20 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 5:1) indicava che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata con soluzione acquosa satura di NaHCO_3 (30 ml) ed estratta con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 e concentrate sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante

cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere **2-17** (2,0 g, 88%) sotto forma di polvere bianca. $^1\text{H NMR}$: (300 Mhz, CDCl_3) δ 6,99-6,92 (m, 1 H) 5,84 (d, $J=10,5$ Hz, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,32 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,38 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 2,14-1,67 (m, 10H), 1,54-1,25 (m, 7H), 1,21 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,15 -0,99 (m, 5H), 0,87(t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

[0193] Preparazione di 2-18. Ad una soluzione del composto **2-17** (2,2 g, 5,3 mmol) in THF secco (20 ml), DIBAL-H (1 M in THF, 27 ml, 27,0 mmol) è stato aggiunto a gocce a -78 °C sotto azoto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 30 °C e quindi agitata per 2 ore a 30 °C. La reazione è stata raffreddata con aggiunta di acqua (3 ml), diluita con EtOAc (200 ml) ed essiccata su Na_2SO_4 anidro, filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati sottovuoto per ottenere 1,9 g di prodotto grezzo, direttamente usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. Una miscela del prodotto grezzo (1,9 g, 4,9 mmol) e MnO_2 (8,6 g, 98 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **2-18** (1,5 g, 79%) sotto forma di solido bianco. $^1\text{H NMR}$: (400 Mhz, CDCl_3) δ 9,55-9,53 (m, 1H), 6,84-6,78 (m,

1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,15-3,14 (m, 1 H), 2,36 (d, $J=13,2\text{ Hz}$, 1H), 2,10-2,03 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 9H), 1,59-1,27 (m, 7H), 1,24 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,10-1,22 (m, 6H), 0,87-0,83 (m, 4H), 0,80 (s, 3H).

[0194] Preparazione di 2-19. A una sospensione di **2-18** (1,5 g, 3,92 mmol) e CsF (0,3 g, 1,96 mmol) in toluene/THF (22 ml, 9/1) è stato aggiunto TMSCF_3 (5,8 ml, 39,2 mmol) e la miscela è stata agitata per 20 ore a temperatura ambiente sotto azoto. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3/1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. È stata aggiunta una soluzione di TBAF (39,2 ml, 39,2 mmol, 1 M in THF) e la miscela è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con MTBE (200 ml), lavata con una soluzione di NaHCO_3 satura (30 ml x 3) e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 25:1) per ottenere **2-19** (0,65 g, 37%) sotto forma di solido bianco.

[0195] Preparazione di 2-20 e 2-21. **2-20** (210 mg, 32%) e **2-21** (210 mg, 32%) sono stati ottenuti mediante purificazione SFC da **2-19** (650 mg, 1,44 mmol). La configurazione di **2-20** e **2-21** è stata confermata con il metodo Mosher. $^1\text{H NMR}$ (**2-20**): (400 Mhz, CDCl_3) δ 5,92 (dd, $J_1=15,6\text{ Hz}$, $J_2=7,2\text{ Hz}$, 1H), 5,53 (dd, $J_1=15,6\text{ Hz}$, $J_2=7,2\text{ Hz}$, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2\text{ Hz}$, 1H), 4,43-4,40 (m, 1 H), 2,95-2,94 (m, 1 H), 2,37 (d, $J=13,6\text{ Hz}$, 1H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,87-1,18 (m, 18H), 1,16 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,12-0,97 (m, 6H), 0,85 (t, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H), 0,78 (s, 3H).

$^1\text{H NMR}$ (**2-21**): (400 Mhz, CDCl_3) δ 5,95 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,44-4,41 (m, 1 H), 2,99-2,92 (m, 1 H), 2,37 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,87-1,25 (m, 18H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,09-0,99 (m, 6H), 0,85 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

[0196] Preparazione di 2-7. Una miscela di **2-20** (200 mg, 0,44 mmol) e Pd/C al 5% (50 mg) in EtOAc (20 ml) è stata idrogenata per 72 ore a 30 °C sotto H_2 (1 atm). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (10 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 25/l) per ottenere **2-7** grezzo, purificato mediante pre-HPLC per ottenere **2-7** (64 mg, 52%) sotto forma di polvere bianca. $^1\text{H NMR}$ (**2-7**) : (400 Mhz, CDCl_3) δ 5,29 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,36 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 2,05-1,60 (m, 11H), 1,53 -1,06 (m, 15H), 1,03 (s, 3H), 1,02-0,89 (m, 5H), 0,85 (t, $J_1=14,8$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H).

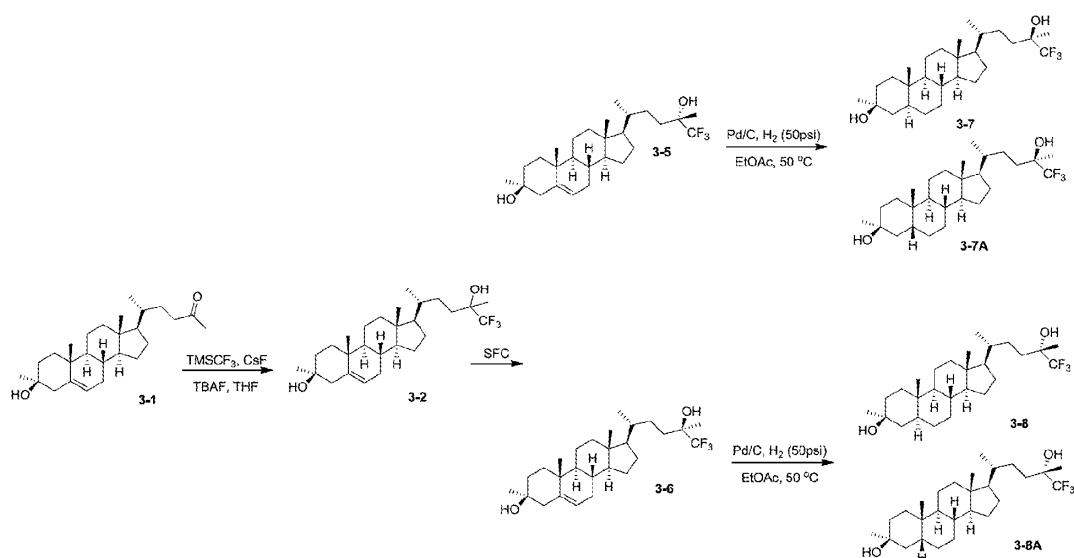
[0197] Preparazione di 2-8. Una miscela di **2-21** (200 mg, 0,44 mmol) e Pd/C al 5% (50 mg) in EtOAc (20 ml) è stata idrogenata per 72 ore a 30 °C sotto H_2 (1 atm). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (10 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 25/l) per ottenere **2-8** (105 mg, 52%)

sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,29 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 2,36 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,86-1,60 (m, 7H), 1,54 -1,08 (m, 15H), 1,03 (s, 3H), 1,01-0,90 (m, 5H), 0,85 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0198] Preparazione di 2-10 e 2-12. Una miscela di **2-8** (30 mg, 0,067 mmol) e Pd/C al 10% (10 mg) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata per 20 ore a 50 °C sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (20 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 25/1) per ottenere **2-10** (11 mg, 37%) e **2-12** (7 mg, 23%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (2-10):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 3,85-3,82 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 6H), 1,56-1,20 (m, 14H), 1,14-0,96 (m, 7H), 0,93 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 0,88-0,84 (m, 4H), 0,83 (s, 3H) 0,67-0,61 (m, 4H). **¹H NMR (2-12):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 3,89-3,80 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,91 -1,66 (m, 6H), 1,52-1,01 (m, 23H), 0,97 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,66 (s, 3H).

Esempio 3.

[0199]



[0200] Preparazione di 3-2. A una sospensione di **3-1** (400 mg, 1,035 mmol) e CsF (76 mg) in toluene/THF (20 ml, 8/1) è stato aggiunto TMSCF_3 (1,53 ml, 10,35 mmol) e la miscela è stata agitata per 20 °C a temperatura ambiente sotto azoto. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3/1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. È stata aggiunta una soluzione di TBAF (6,8 ml, 1 M in THF) e la miscela è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con MTBE (200 ml), lavata con soluzione acq. di NaHCO_3 satura (30 ml x 3) e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **3-2** (220 mg, 46%) sotto forma di solido bianco. $^1\text{H NMR}$:(400 Mhz, CDCl_3) δ 5,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 5H), 1,65-1,39 (m, 11H), 1,34-1,32 (m, 3H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,12-0,98 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,98-0,90 (m, 4H), 0,68 (s, 3H.)

[0201] Preparazione di 3-3 e 3-4. Ad una soluzione del composto **3-2** (220 mg, 0,569 mmol) in EtOAc (10 ml) è stato aggiunto Pd/C (20 mg), quindi la miscela è stata agitata sotto idrogeno (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C durante la notte. La miscela è stata filtrata attraverso il tampone di celite e il filtrato è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **3-3** (100 mg, 38,5%) e **3-4** (51 mg, 19,3%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (3-3):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 9H), 1,52-1,43 (m, 5H), 1,32-1,28 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 7H), 1,17-1,08 (m, 4H), 1,06-0,96 (m, 3H), 0,96-0,91 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,49 (m, 4H). **¹H NMR (3-4):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 8H), 1,35-1,31 (m, 4H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,28-1,06 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,95-0,92 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0202] Preparazione di 3-5 e 3-6. Il composto **3-2** (1,2 g, 2,63 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere il **prodotto 3-5** (400 mg) e **3-6** (400 mg) sotto forma di polvere bianca (resa totale: 66,7%). **¹H NMR (3-5):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,32 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,90-0,90 (m, 35H), 0,70 (s, 3H). **¹H NMR (3-6):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,32 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,90-0,92 (m, 35H), 0,70 (s, 3H).

[0203] Preparazione di 3-7 Ad una soluzione del composto **3-6** (300 mg, 0,66 mmol) in EtOAc (8 ml) è stato aggiunto Pd/C (10%, 200

mg) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **3-7** (142 mg, 47%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR: (3-7)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,55-1,35 (m, 6H), 1,30-1,20 (m, 12H), 1,20-1,06 (m, 12H), 1,19-0,81 (m, 11H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). **¹H NMR: (3-7A)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,55-1,25 (m, 13H), 1,21-1,00 (m, 15H), 0,96-0,86 (m, 8H), 0,65 (s, 3H)

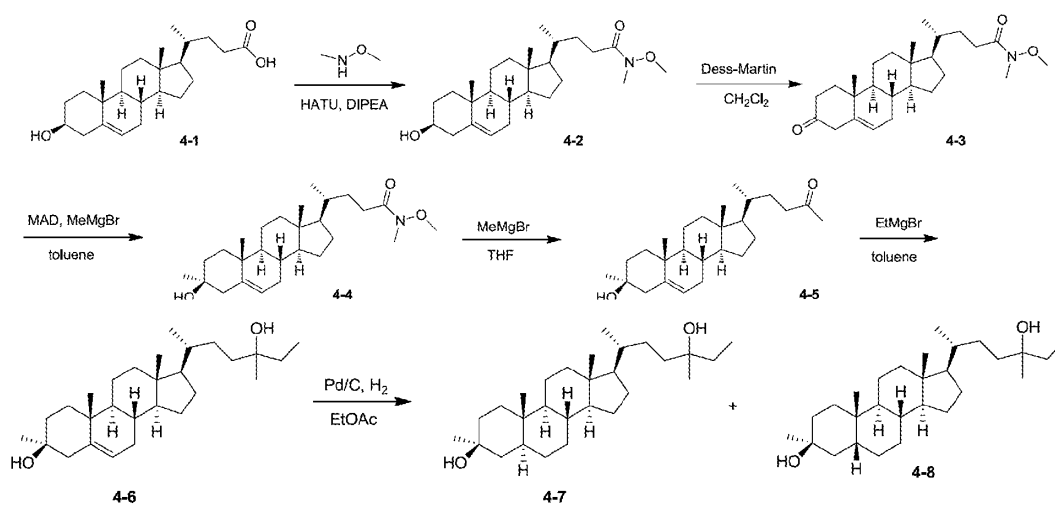
[0204] Preparazione di 3-8 Ad una soluzione del composto **3-5** (300 mg, 0,66 mmol) in EtOAc (8 ml) è stato aggiunto Pd/C (10%, 200 mg) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **3-8** (141,6 mg, 47%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR: (3-8)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-

0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). **¹H NMR: (3-8A)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,97-1,70 (m, 6H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 13H), 1,25-1,05 (m, 15H), 1,00-0,86 (m, 7H), 0,65 (s, 3H)

Esempio 4.

(a)

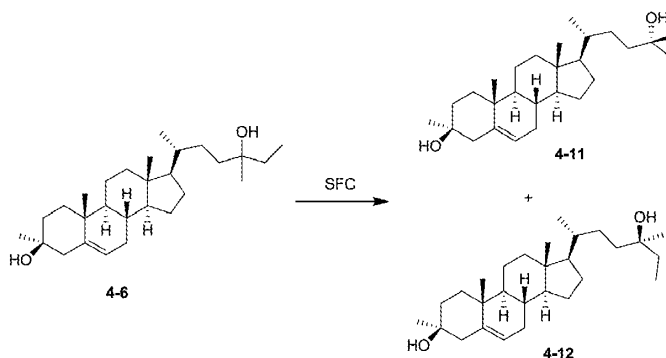
[0205]



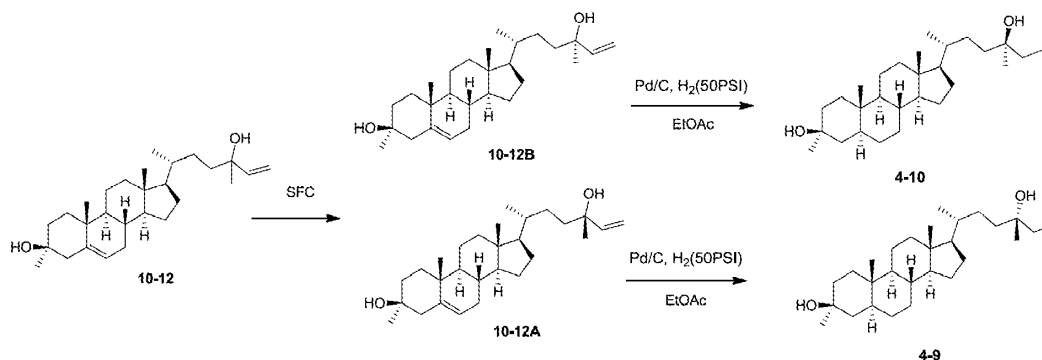
"toluene" = toluene

(b)

[0206]



(C)

[0207]

[0208] Preparazione del composto 4-2. Ad una soluzione di **4-1** (38 g, 101,5 mmol) in THF (400 ml) a temperatura ambiente è stato aggiunto HATU (46,3 g, 121,8 mmol), DIPEA (45,9 g, 355,2 mmol). La miscela è stata agitata per 1 ora ed è stato aggiunto N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (19,8 g, 203 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per altre 6 ore. La miscela di reazione è stata concentrata, versata in acqua, estratta con EtOAc, lavata con acqua, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 3:1) per ottenere il prodotto desiderato **4-2** (24 g, 57%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (300 Mhz, CDCl₃) δ: ppm 5,25 (d, J= 5,2Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,40-2,09 (m, 4H), 1,92-1,63 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,29-1,15 (m, 3H), 1,11-0,93 (m, 5H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,82-0,78 (m, 1H), 0,58 (s, 3H).

[0209] Preparazione del composto 4-3. Ad una soluzione del composto **4-2** (14 g, 33,52 mmol, 1,0 eq) in CH₂Cl₂ secco (600 ml) è stato

aggiunto Dess-Martin (28 g, 67,04 mmol, 2,0 eq) in porzioni a 0 °C. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6,5 ore. TLC (PE: EA = 3: 1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata con $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 1:3$ (800 ml) acquoso saturo. La fase organica è stata lavata con soluzione salina (500 mL) ed essiccata su Na_2SO_4 e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il prodotto grezzo **4-3** (14,0 g, 100%), direttamente usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

[0210] Preparazione del composto 4-4. Ad una soluzione di MAD (101 mmol, 3,0 eq) in toluene, preparata al momento con l'aggiunta di una soluzione di Me_3Al (50,5 ml, 101,00 mmol, 2 M in esano) ad una soluzione agitata di 2,6-di-*terz*-butil-4-metilfenolo (44,4 g, 202 mmol) in toluene (200 ml) seguita da agitazione per 1 ora a temperatura ambiente, è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di **4-3** (14,0 g, 33,7 mmol, 1,0 eq) in toluene (10 ml) a -78 °C sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti, una soluzione di MeMgBr (33,7 ml, 101 mmol, 3,0 eq, 3 M in etere) è stata aggiunta a gocce a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 25 °C e agitata a questa temperatura per 12 ore. TLC (PE: EA = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH_4Cl satura acquosa (200 ml) ed estratta con EtOAc (200 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto

grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 3:1) per ottenere il bersaglio puro (7,5 g, 52%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,05-1,70 (m, 7H), 1,52-1,30 (m, 9H), 1,20-0,90 (m, 15H), 0,68 (s, 3H).

[0211] Preparazione del composto 4-5. Ad una soluzione del composto **4-4** (7,5 g, 17,4 mmol, 1,0 eq) in THF (150 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di MeMgBr (29 ml, 87 mmol, 5,0 eq, 3 M in THF) a temperatura ambiente per un periodo di 30 minuti sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC (PE:EA = 1:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (200 ml) ed estratta con EtOAc (150 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 4:1) per ottenere il prodotto **4-5** (5,2 g, 77%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,14 (s, 3H) 2,03-1,93 (m, 3H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,60-1,18 (m, 12H), 1,12 (s, 3H), 1,11-1,03 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,91 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0212] Preparazione di 4-6. Ad una soluzione del composto **4-5** (300 mg, 0,777 mmol, 1,0 eq) in toluene (5 ml) è stata aggiunta goccia a

goccia una soluzione di EtMgBr (4,5 ml, 4,5 mmol, 6,0 eq, 1 M in THF) a temperatura ambiente per un periodo di 10 minuti sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC (PE:EA = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (20 ml) ed estratta con EtOAc (50 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE:EA = 8:1) per ottenere il prodotto **4-6** (200 mg, 62%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,23 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 7H), 1,50-1,98 (m, 25H), 0,95 (s, 3H), 0,94-0,80 (m, 8H), 0,62 (s, 3H).

[0213] Preparazione di 4-7 e 4-8. Ad una soluzione del composto **4-6** (175 mg, 0,42 mmol) in EtOAc (10 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (40 mg) sotto argon. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. La miscela è stata agitata sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C durante la notte. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EA (20 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE:EA = 8:1) per ottenere **4-7** (84 mg, 48%) e **4-8** (25 mg, 14%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (4-7):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,98-1,92 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,20 (m,

21H), 1,20-0,97 (m, 11H), 0,95-0,82 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,61 (m, 4H). **¹H NMR (4-8):** (400 Mhz, CDC13) δ 2,00-1,78 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,53 -1,35 (m, 10H), 1,32 -1,12 (m, 16H), 1,11 - 0,99 (m, 5H), 0,97 (s, 3H), 0,95-0,83 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

[0214] Preparazione di 4-9 Ad una soluzione del composto **10-12B** (80 mg, 0,193 mmol) in EtOAc (20 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (20 mg) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 12 ore. La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (5 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 12:1 a 10:1) per ottenere 4-9 (40 mg, 50%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (4-9):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,02-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-0,85 (m, 41H), 0,82 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

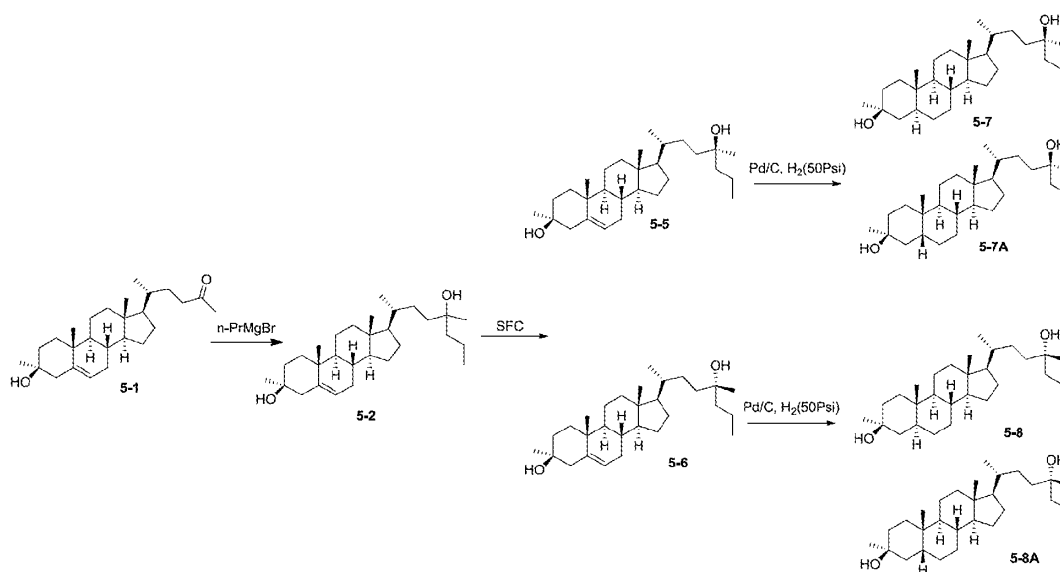
[0215] Preparazione di 4-10 Ad una soluzione del composto **10-12A** (80 mg, 0,193 mmol) in EtOAc (20 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (20 mg) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂O (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 48 ore. La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (5 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice

(eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 12:1 a 10:1) per ottenere **4-10** (40 mg, 50%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (4-10):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,02-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-0,85 (m, 41H), 0,82 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

[0216] Preparazione di 4-11 e 4-12. **4-11** (100 mg, 15,38%) e **4-12** (90 mg, 13,85%) sono stati ottenuti mediante purificazione SFC da **4-6** (600 mg, 1,55 mmol). **¹H NMR (Isomero 1):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (m, 1H), 2,43-2,40 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,96-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 5H), 1,51-1,24 (m, 13H), 1,19-1,09 (m, 8H), 1,02 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H), 0,93-0,87 (m, 3H), 0,69 (s, 3H). **¹H NMR (Isomero 2):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (m, 1H), 2,44-2,40 (d, *J*=14 Hz, 1H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,96-1,67 (m, 3H), 1,67-1,18 (m, 18H), 1,16-1,09 (m, 8H), 1,06 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H), 0,93-0,87 (m, 3H), 0,69 (s, 3H).

Esempio 5.

[0217]



[0218] Preparazione del composto 5-2. Ad una soluzione di **5-1** (200 mg, 0,52 mmol) in toluene (5 ml) a -78 °C è stato aggiunto *n*-PrMgBr (1,3 ml, 2 M in THF, 2,6 mmol) a gocce. La miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente gradualmente e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata con NH₄Cl acquoso, estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 15:1) per ottenere **5-2** (130 mg, 58%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (300 Mhz, CDCl₃) δ: ppm 5,30 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 5H), 1,52-1,46 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 4H), 1,13-1,08 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 3H), 0,87-0,85 (m, 1H) 0,68 (s, 3H).

[0219] Preparazione di 5-3 e 5-4. Ad una soluzione del composto **5-2** (400 mg, 0,93 mmol) in EtOAc (20 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (100 mg). Quindi la miscela è stata agitata sotto idrogeno (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C durante la notte. La miscela è stata filtrata attraverso il tampone di celite e il filtrato è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **5-3** (150 mg, 37,3%) e **5-4** (27 mg, 6,7%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (5-3):** (300 Mhz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1 H),

1,93-1,77 (m, 1 H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,56-1,51 (m, 6H), 1,47-1,30 (m, 11H), 1,24 (s, 6H), 1,20 (s, 1H), 1,13 (s, 5H), 1,09-0,99 (m, 4H), 0,94-0,90 (m, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). **¹H NMR (5-4):** (300 Mhz, CDCl₃) δ 1,98-1,94 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,65-1,51 (m, 5H), 1,47-1,46 (m, 3H), 1,38-1,35 (m, 9H), 1,32-1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,16-1,10 (m, 4H), 1,06-1,04 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 4H), 0,92-0,89 (m, 6H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,64 (s, 3H).

[0220] Preparazione di 5-5 e 5-6 Ad una soluzione del composto **5-1** (1500 mg, 3,88 mmol) in THF secco (30 ml) è stata aggiunta una soluzione di n-PrMgBr (11,6 ml, 23,3 mmol) a gocce a 0 °C. La miscela è stata agitata a 40 °C per 16 ore. TLC (PE/EtOAc = 2/1) ha mostrato che la reazione era completa. NH₄Cl acquoso saturo è stato aggiunto lentamente (5 ml) per raffreddare la reazione. La soluzione risultante è stata separata tra EtOAc (30 ml x 3) e H₂O (30 ml). Gli strati organici combinati sono stati concentrati sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 10/1 per ottenere la miscela della coppia diastereomerica (1,1 g) sotto forma di polvere bianca. La coppia diastereomerica è stata separata mediante prep-SFC per ottenere **5-6** (380 mg, 22,8%) sotto forma di solido bianco e **5-5** (385 mg, 23,1%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR (5-5):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30(m, 1H), 2,44-2,41(d, 1H, *J* = 12,8 Hz), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,58-1,25 (m, 16H), 1,14-1,08 (m, 11H), 1,06-0,99 (m, 4H), 0,94-0,91 (m, 6H), 0,68 (s, 3H). **¹H NMR (5-6):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30(m, 1H), 2,44-2,41(d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 2,02-1,96 (m,

3H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,57-1,25 (m, 16H), 1,18-1,08 (m, 10H), 1,02-0,99(m, 4H), 0,94-0,91(m, 6H), 0,68 (s, 3H).

[0221] Preparazione di 5-8 Una miscela di **5-6** (200 mg, 0,464 mmol) e Pd/C (100 mg, cat.) in EtOAc (30 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 20/1 per ottenere **5-8** (111,3 mg, 55,4%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(5-8)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,0 Hz), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 3H), 1,50-1,24 (m, 20H), 1,13-1,00 (m, 11H), 0,94-0,85 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **¹H NMR(5-8A)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=11,2 Hz), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 12H), 1,28-1,20(m, 8H), 1,16-1,01 (m, 11H), 0,96-0,80 (m, 10H), 0,65 (s, 3H).

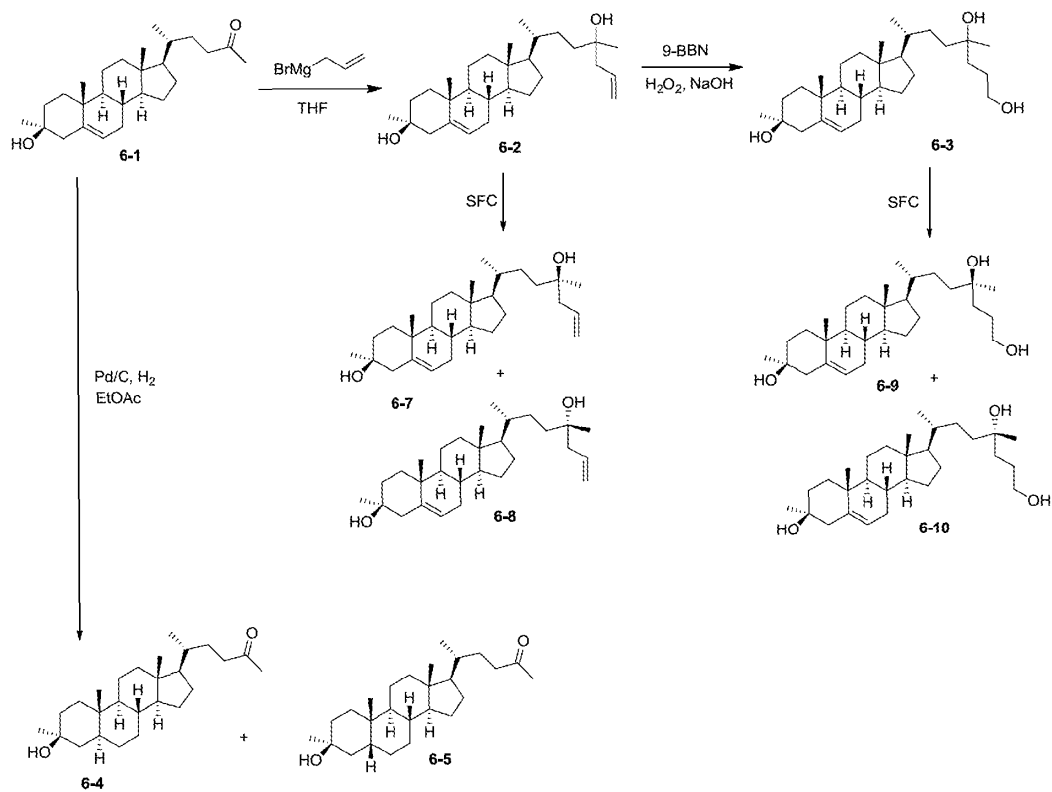
[0222] Preparazione di 5-7 Una miscela di **5-5** (200 mg, 0,464 mmol) e Pd/C (100 mg, cat.) in EtOAc (30 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 20/1 per ottenere **5-7** (118,5 mg, 59,0%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(5-7)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,51-1,24 (m, 20H), 1,13-1,00 (m, 11H),

0,94-0,85 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **¹H NMR(5-7A)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=11,2 Hz), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 11H), 1,27-1,22 (m, 9H), 1,13-1,11 (m, 7H), 1,06-1,01 (m, 4H), 0,96-0,90 (m, 10H), 0,65 (s, 3H).

Esempio 6.

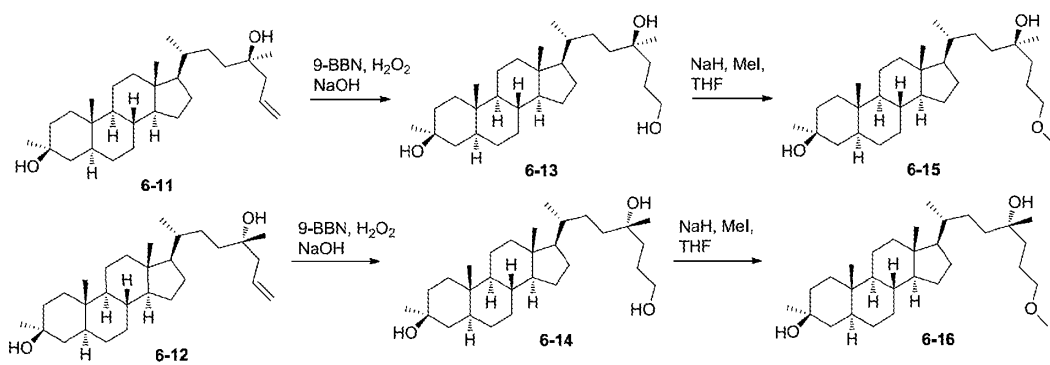
[0223]

(a)

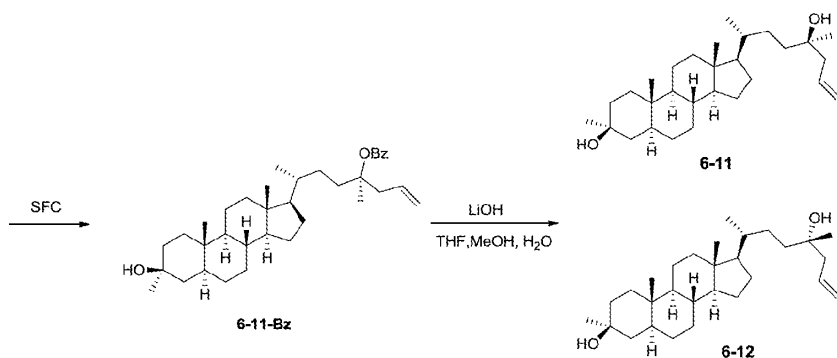
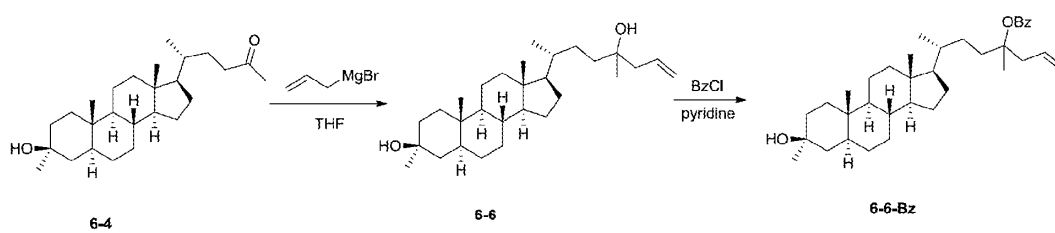


(b)

USBM-CPI-077 BM

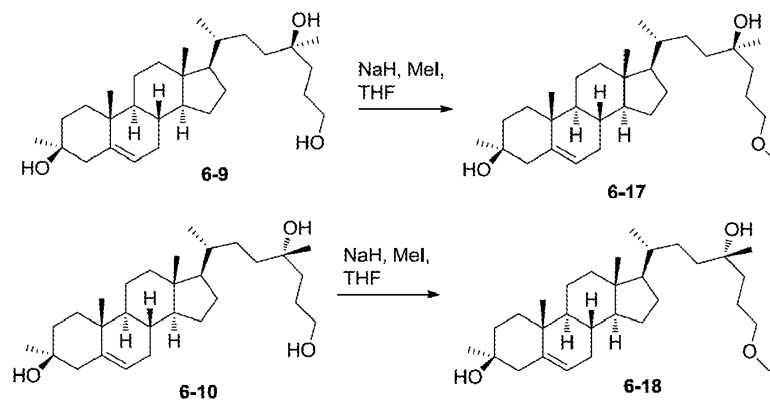


(C)



"pyridine" = piridina

(d)



[0224] Preparazione di 6-2. Ad una soluzione di **6-1** (150 mg, 0,39 mmol) in THF (4 ml) è stato aggiunto bromuro di allilmagnesio (2,34 ml, 2,34 mmol, 1 M in etere) a -78 °C. Quindi la miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 12 ore. La miscela è stata raffreddata con soluzione di NH₄Cl (20 ml) ed estratta con EtOAc (10 ml x 2). La fase organica è stata essiccata con Na₂SO₄ e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 10:1) per ottenere **6-2** (100 mg, 59%). **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,89-5,82 (m, 1H), 5,31 (d, J=5,2Hz, 2H), 5,15-5,09 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,22-2,20 (d, J=7,6Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,95-1,57 (m, 3H), 1,54-1,24 (m, 12H), 1,19-1,11 (m, 5H), 1,09-1,05 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,98-0,92 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

[0225] Preparazione di 6-3. Ad una soluzione di 9-BBN (3,2 ml, 1,6 mmol, 2 M in THF) è stata aggiunta a gocce una soluzione di **6-2** (70 mg, 0,16 mmol) in THF (2 ml) a 0 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C e agitata per 12 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C ed è stata aggiunta soluzione acq. di NaOH (10%) (2 ml) seguita da H₂O₂ (30%, 1 ml). La miscela è stata agitata per 2 ore a 0 °C e quindi estratta con EtOAc. Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato fino a ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 2:1) per ottenere **6-3** (30 mg, 42%) sotto forma di solido

bianco. **¹H NMR:** (300 Mhz, CDCl₃) δ: 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 6H), 1,79-1,62 (m, 6H), 1,47-1,36 (m, 5H), 1,32-1,25 (m, 7H), 1,17-1,13 (m, 4H), 1,11-1,07 (m, 6H), 10,5-0,98 (m, 4H), 0,94-0,90 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

[0226] Preparazione di 6-4 e 6-5. Una miscela di **6-1** (1,0 g, 2,59 mmol) e Pd/C al 10% (140 mg) in EtOAc (30 ml) è stata idrogenata per 16 ore a 50 °C sotto H₂ (344738 Pa) (50 psi). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (20 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **6-4** (500 mg, 49,5%) e **6-5** (200 mg, 19,8%) sotto forma di solido bianco.

[0227] Preparazione di 6-6. Ad una soluzione di **6-4** (70 mg, 0,18 mmol) in THF secco (2 ml) a -78 °C è stato aggiunto C₃H₅MgBr (1,1 ml, 1,08 mmol) a gocce sotto N₂. La miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente gradualmente e agitata per 12 ore. La reazione è stata raffreddata con NH₄Cl acquoso ed estratta mediante EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15: 1) per ottenere il prodotto puro **6-6** (40 mg, 51,9%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (300 Mhz, CDCl₃) δ: ppm 5,92-5,79 (m, 1H), 5,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 2,21 (d,

$J=7,5$ Hz, 2H), 1,97-1,75 (m, 5H), 1,67-1,34 (m, 19H), 1,30-0,94 (m, 11H), 0,91 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,69-0,61 (m, 4H).

[0228] Preparazione di 6-7 e 6-8 Il composto **6-2** (400 mg, 0,849 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **6-7** (96 mg) e **6-8** (162 mg) sotto forma di polvere bianca (resa totale: 65%). **¹H NMR(6-7)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 5,90-5,81 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20-5,09 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,04-0,90 (m, 36H), 0,68 (s, 3H). **¹H NMR(6-8)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 5,90-5,80 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,21-5,09 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,04-0,89 (m, 36H), 0,68 (s, 3H).

[0229] Preparazione di 6-6-Bz Ad una soluzione di **6-6** (100 mg, 0,23 mmol) in piridina (3 ml) è stato aggiunto BzCl (64,4 mg, 0,46 mmol) a gocce a temperatura ambiente. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a 40 °C per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata mediante acqua satura ed estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con 1 M HCl (30 ml) e soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 80:1) per ottenere **6-8-Bz** (60 mg, 48%) sotto forma di solido bianco.

[0230] Preparazione di 6-11-Bz Il composto **6-6-Bz** (60 mg, 0,11 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **6-11-Bz** (40 mg, 66%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,99-

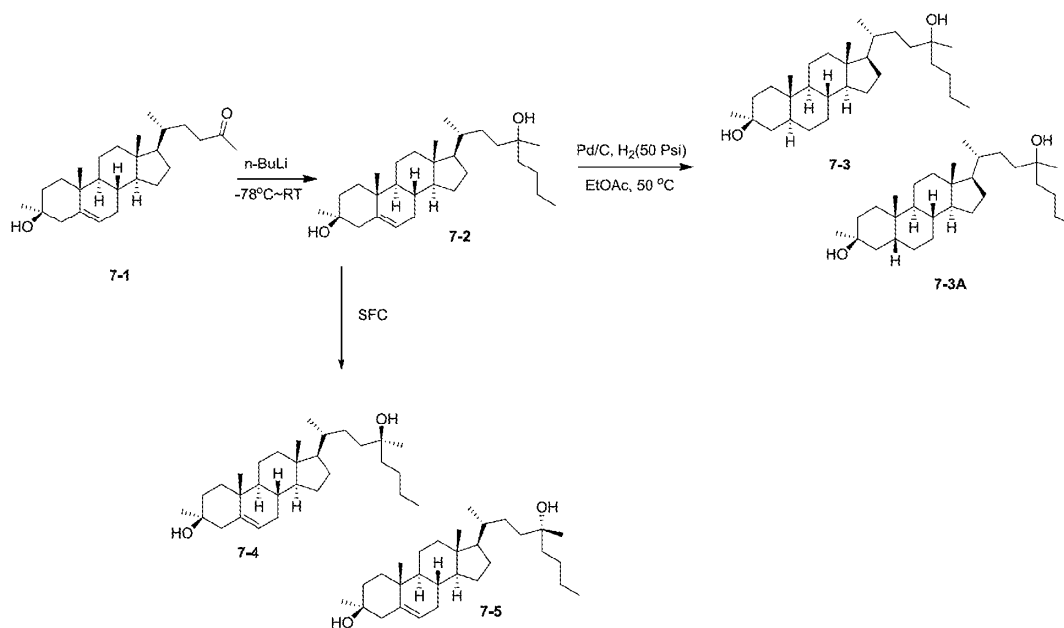
7,98 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,53-7,49 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,22-2,20 (d, J=7,6 Hz, 2H), 1,98-1,57 (m, 11H), 1,54-1,26 (m, 16H), 1,15 (s, 3H), 1,12-1,10 (m, 6H), 0,92-0,91 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

[0231] Preparazione di 6-11 Ad una soluzione di composto **6-11-Bz** (40 mg, 0,075 mmol) in una miscela solvente di THF (2 ml) e MeOH (1 ml) è stata aggiunta una soluzione di LiOH (90 mg, 3,75 mmol) in H₂O (1 ml). La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 giorni. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata trattata con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere **6-11** (23 mg, 71%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,86-5,84 (m, 1H), 5,13-5,09 (m, 2H), 2,21-2,19 (d, J=7,6 Hz, 2H), 1,84-1,25 (m, 19H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13-1,09 (m, 7H), 0,91-0,90 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

Esempio 7.

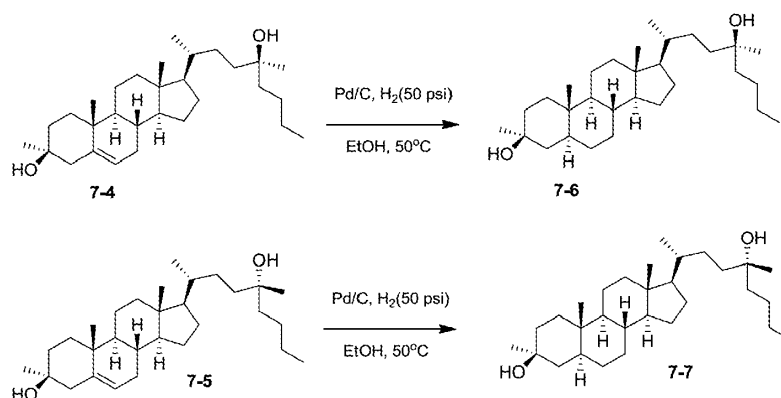
(a)

[0232]



"RT" = Temperatura ambiente

(b)



[0233] Preparazione del composto 7-2. Ad una soluzione di 7-1 (193 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) in THF secco (3 ml), $n\text{-BuLi}$ (1,6 ml, 4 mmol, 8,0 eq) è stato aggiunto a gocce a -78°C . La miscela risultante è stata agitata a questa temperatura per 0,5 ora, quindi la temperatura è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a questa temperatura per altre 18 ore. TLC (PE/EA = 5/1) ha mostrato che la

reazione era completa. La miscela è stata raffreddata con NH_4Cl acquoso saturo ed estratta con EtOAc (10 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (10 ml), essiccati su solfato di sodio e concentrati sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 20:1) per ottenere il prodotto **7-2** (85 mg, 38,6%) sotto forma di polvere bianca. **$^1\text{H NMR}$** : (400 Mhz, CDCl_3) δ 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,94-1,62 (m, 42H), 1,52-1,22 (m, 17H), 1,22-1,20 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04-1,00 (m, 3H), 1,00-0,85 (m, 9H), 0,67 (s, 3H).

[0234] Preparazione del composto 7-3. Una miscela di **7-2** (100 mg, 2,59 mmol) e Pd/C al 10% (140 mg) in EtOAc (30 ml) è stata idrogenata per 16 ore a 50 °C sotto H_2 (344738 Pa) (50 psi). La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (20 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **7-3** (35 mg, 35%) e **7-3A** (19 mg, 19%) sotto forma di polvere bianca. **$^1\text{H NMR}$ (7-3)**: (400 Mhz, CDCl_3) δ 2,02-1,92 (m, 1 H), 1,90-1,77 (m, 1 H), 1,70-1,38 (m, 14 H), 1,36-1,29 (m, 6H), 1,28-1,20 (m, 8 H), 1,20-1,08 (m, 6 H), 1,07-0,96 (m, 4 H), 0,96-0,84 (m, 7 H), 0,82 (s, 3 H), 0,70-0,60 (m, 4 H). **$^1\text{H NMR}$ (7-3A)**: (400 Mhz, CDCl_3) δ 1,98-1,80 (m, 4 H), 1,67-1,48 (m, 6 H), 1,45-1,33 (m, 9 H), 1,32-1,23 (m, 10H), 1,22-1,18 (m,

4 H), 1,17-1,10 (m, 6 H), 1,10-0,97(m, 4 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93-0,87 (m, 6 H), 0,64 (s, 3 H).

[0235] Preparazione di 7-4 e 7-5 Ad una soluzione del composto **7-1** (1,5 g, 3,88 mmol) in THF secco (15 ml) è stato aggiunto n-BuLi (12,5 ml, 31 mmol, 2,5 M in THF) a gocce a -78 °C. La miscela risultante è stata agitata a questa temperatura per 0,5 ora, quindi la temperatura è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a questa temperatura per altre 18 ore. TLC (PE/EA = 5/1) ha mostrato che la reazione era completa. La miscela è stata raffreddata con NH₄Cl acquoso saturo ed estratta con EtOAc (30 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (10 ml), essiccati su solfato di sodio e concentrati sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: PE: EA = 20:1) per ottenere **7-2** (800 mg, 46,4%) sotto forma di polvere bianca, divisa mediante SFC per ottenere **7-4** (207 mg) e **7-5** (360 mg) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (7-4):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,38-5,29 (m, 1 H), 2,44 (d, 1H, J=12,5 Hz), 2,04-1,69 (m, 6H), 1,57-1,25 (m, 18H), 1,20-0,89 (m, 23H), 0,70 (s, 3H). **¹H NMR (7-5):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,32 (s, 1H), 2,44 (d, 1H, J=12,3 Hz), 2,08-1,68 (m, 6H), 2,55-1,25 (m, 17H), 2,22-0,85 (m, 24H), 0,70 (s, 3H).

[0236] Preparazione di 7-6 Ad una soluzione di **7-4** (0,17 g, 0,38 mmol) in 15 ml di EtOH è stato aggiunto Pd/C (100 mg) quindi la miscela di reazione è stata agitata sotto idrogeno (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La soluzione risultante è stata filtrata e concentrata. Il prodotto

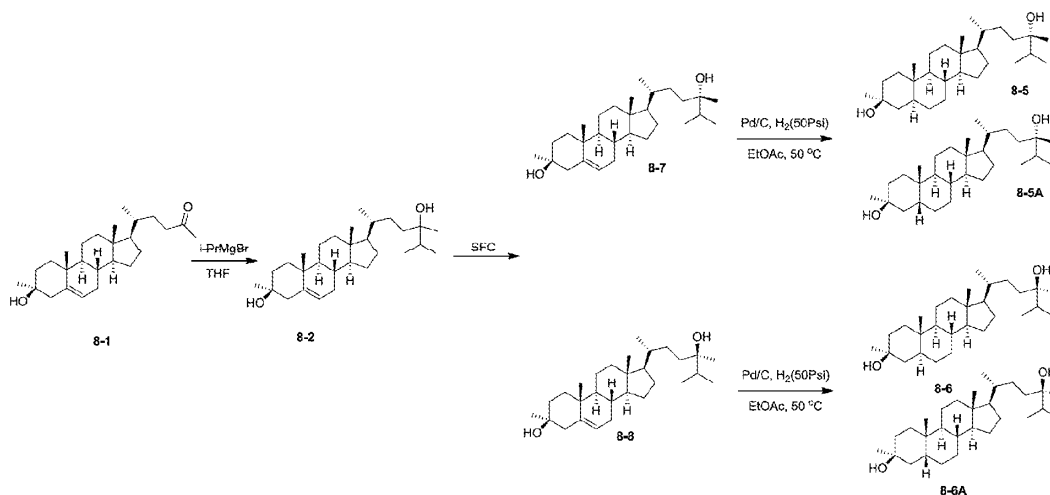
è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluito con (PE: EA = 20:1) per ottenere **7-6** (40 mg, resa: 23,42%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(7-6)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 1,97-1,94 (m, 1H,), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,56-1,23 (m, 21H), 1,23-0,86 (m, 19H), 0,81 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

[0237] Preparazione di 7-7 Ad una soluzione di **7-5** (0,23 g, 0,52 mmol) in 15 ml di EtOH è stato aggiunto **Pd/C** (200 mg), quindi la miscela di reazione è stata agitata sotto idrogeno (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La soluzione risultante è stata filtrata e concentrata. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluito con (PE: EA = 20:1) per ottenere **7-7** (70 mg, resa: 30,3%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(7-7)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,99-1,92 (m, 1H,), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,46-1,20 (m, 21H), 1,18-0,87 (m, 20H), 0,81 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

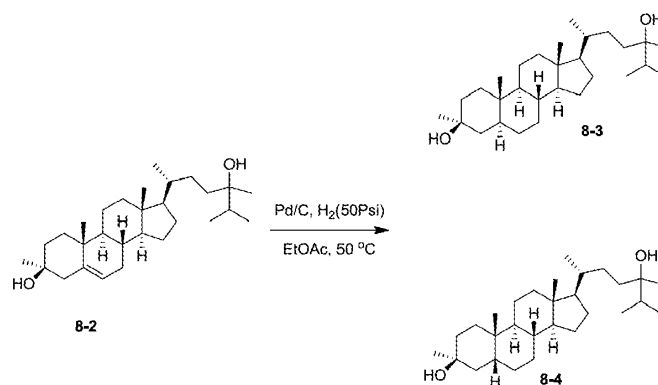
Esempio 8.

(a)

[0238]



(b)

[0239]

[0240] Preparazione di 8-2. Ad una soluzione del composto **8-1** (100 mg, 0,25 mmol) in toluene (8 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di $i\text{-PrMgBr}$ (1,5 ml, 1,5 mmol, 1 M in THF) a temperatura ambiente per un periodo di 10 minuti sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH_4Cl satura acquosa (20 ml) ed estratta con EtOAc (50 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un

prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere il prodotto **8-2** (66 mg, 59,46%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR**: (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,04-1,55 (m, 3H), 1,88-1,66 (m, 5H), 1,58-1,13 (m, 15H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96-0,90 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

[0241] Preparazione di 8-3 e 8-4. Ad una soluzione del composto **8-2** (60 mg, 0,14 mmol) in EtOAc (15 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (20 mg) sotto argon. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. La miscela è stata agitata sotto H₂ (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C durante la notte. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EA (20 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere **8-3** (27 mg, 45%) e **8-4** (9 mg, 15%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (8-3)** : (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,42 (m, 12H), 1,48-1,20 (m, 12H), 1,18-1,09 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). **¹H NMR(8-4)** : (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,98-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,75-1,54 (m, 7H), 1,48-1,24 (m, 16H), 1,23 (s, 3H), 1,19-1,11 (m, 4H), 1,08 (s, 4H), 0,95 (s, 3H), 0,94-0,88 (m, 6H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,63 (s, 3H).

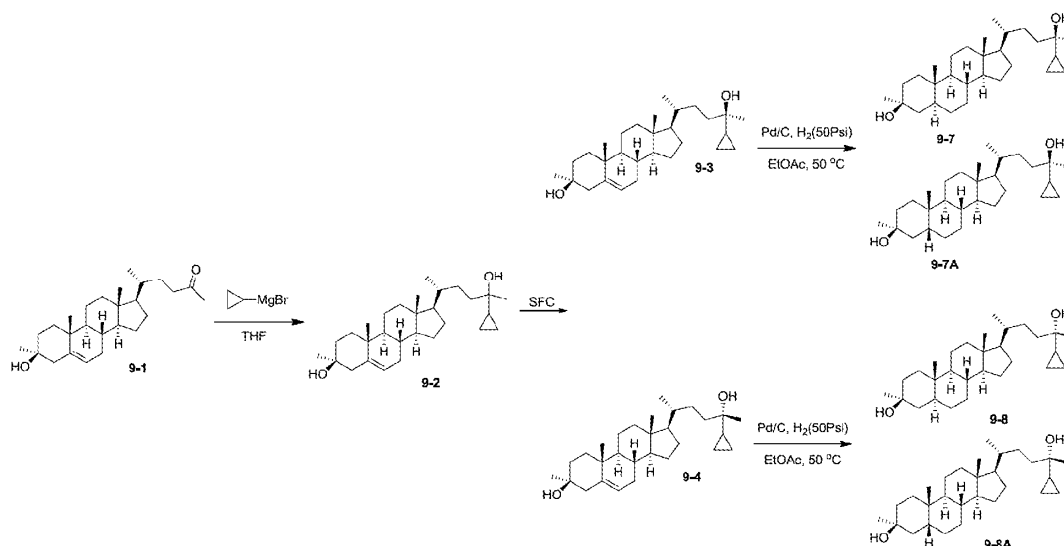
[0242] Preparazione di 8-7 e 8-8. Ad una soluzione del composto **8-1** (1500 mg, 3,88 mmol) in THF secco (30 ml) è stata aggiunta una soluzione di *i*-PrMgCl (11,6 ml, 23,3 mmol) a gocce a 0 °C. La miscela è stata agitata a 40 °C per 16 ore. TLC (PE/EtOAc = 2/1) ha mostrato che la reazione era completa. NH₄Cl acquoso saturo è stato aggiunto lentamente (5 ml) per raffreddare la reazione. La soluzione risultante è stata separata tra EtOAc (30 ml x 3) e H₂O (30 ml). Gli strati organici combinati sono stati concentrati sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 10/1 per ottenere la miscela della coppia diastereomerica (800 mg) sotto forma di polvere bianca. La coppia diastereomerica è stata separata mediante prep-SFC per ottenere **8-8** (317 mg, 19,0%) e **8-7** (250 mg, 15,0%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR (8-8):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 2,42 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,89-1,65 (m, 4H), 1,59-1,58 (m, 1H), 1,51-1,26 (m, 9H), 1,20-1,05 (m, 12H), 1,04-0,99 (m, 4H), 0,94-0,88 (m, 10H), 0,68 (s, 3H). **¹H NMR (8-7):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,97 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 4H), 1,58-1,25 (m, 10H), 1,19-1,08 (m, 10H), 1,03-0,98 (m, 4H), 0,95-0,88 (m, 10H), 0,68 (s, 3H).

[0243] Preparazione di 8-6. Una miscela di **8-8** (200 mg, 0,464 mmol) e Pd/C (100 mg, cat.) in EtOAc (30 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è

stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 20/1 per ottenere **8-6** (85,9 mg, 42,8%) sotto forma di solido bianco e **8-6A** (17,6 mg, 8,8%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(8-6)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 13H), 1,16-0,96 (m, 12H), 0,92-0,87 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **¹H NMR(8-6A)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=10,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,27-0,96 (m, 20H), 0,92-0,87 (m, 12H), 0,80 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

[0244] Preparazione di 8-5 Una miscela di **8-7** (150 mg, 0,348 mmol, 1,0 eq) e Pd/C (75 mg, cat.) in EtOAc (20 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 20/1 per ottenere **8-5** (89,0 mg, 44,3%) sotto forma di solido bianco e **8-5A** (4,6 mg, 2,3%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(8-5)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 13H), 1,16-0,96 (m, 12H), 0,92-0,87 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **¹H NMR(8-5A)** (400 Mhz, CDCl₃), δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=10,8 Hz), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,46-1,00 (m, 28H), 0,96-0,87 (m, 12H), 0,64 (s, 3H).

Esempio 9.

[0245]**[0246] Preparazione di 9-2.** Ad una soluzione del composto **9-1**

(100 mg, 0,25 mmol) in THF (2 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di Ciclopropilmagnesiobromuro (2,5 ml, 2,5 mmol, 1 M in THF) a temperatura ambiente per un periodo di 10 minuti sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (20 ml) ed estratta con EtOAc (50 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere il prodotto **9-2** (33 mg, 30%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDC13) δ: 5,31 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,42 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 2,08-1,93 (m, 3H), 1,90-

1,65 (m, 3H), 1,62-1,27 (m, 13H), 1,22-1,08 (m, 11H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,85 (m, 6H), 0,68 (s, 3H), 0,40-0,25 (m, 4H).

[0247] Preparazione di 9-3 e 9-4 Il composto **9-2** (200 mg, 0,46 mmol) è stato separato dall'SFC per ottenere **9-3** (90 mg) e **9-4** (100 mg) sotto forma di solido bianco (resa totale: 95%). **¹H NMR: (9-3)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 3H), 1,95-1,60 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 9H), 1,20-1,05 (m, 11H), 1,02-0,93 (m, 11H), 0,68 (s, 3H), 0,35-0,28 (m, 4H). **¹H NMR: (9-4)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 10H), 1,20-1,05 (m, 11H), 1,02-0,93 (m, 11H), 0,68 (s, 3H), 0,36-0,24 (m, 4H)

[0248] Preparazione di 9-7 Ad una soluzione del composto **9-3** (100 mg, 0,23 mmol) in EtOAc (8 ml) è stato aggiunto Pd/C (10%, 200 mg) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂ (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (30 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **9-7** (27,8 mg, 27,8%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR: (9-7)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,54-1,30 (m, 7 H), 1,28-0,85 (m, 25H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H), 0,36-0,33 (m, 4H). **¹H**

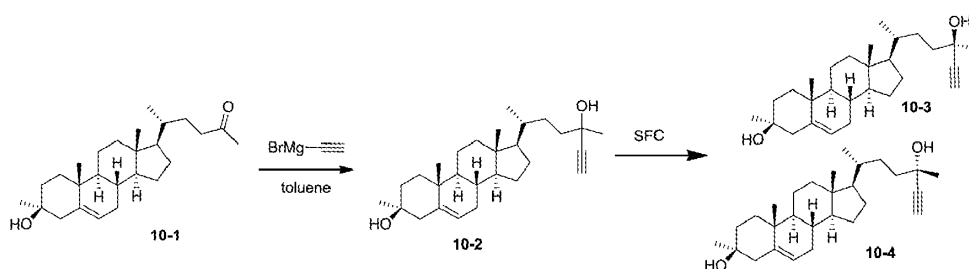
NMR: (9-7A) (400 Mhz, CDCl_3) δ 1,95-1,83 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,45-1,11 (m, 22H), 1,05-0,85 (m, 17 H), 0,65 (s, 3H), 0,36-0,34 (m, 4H)

[0249] Preparazione di 9-8 Ad una soluzione del composto **9-4** (100 mg, 0,23 mmol) in EtOAc (8 ml) è stato aggiunto Pd/C (10%, 200 mg) sotto N_2 . La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H_2 diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H_2 (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 24 ore. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (30 ml x 2). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante HPLC per ottenere **9-8** (18,3 mg, 18%) sotto forma di solido bianco. **^1H NMR: (9-8)** (400 Mhz, CDCl_3) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 16 H), 1,19-0,82 (m, 16H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H), 0,36-0,28 (m, 4H)

Esempio 10.

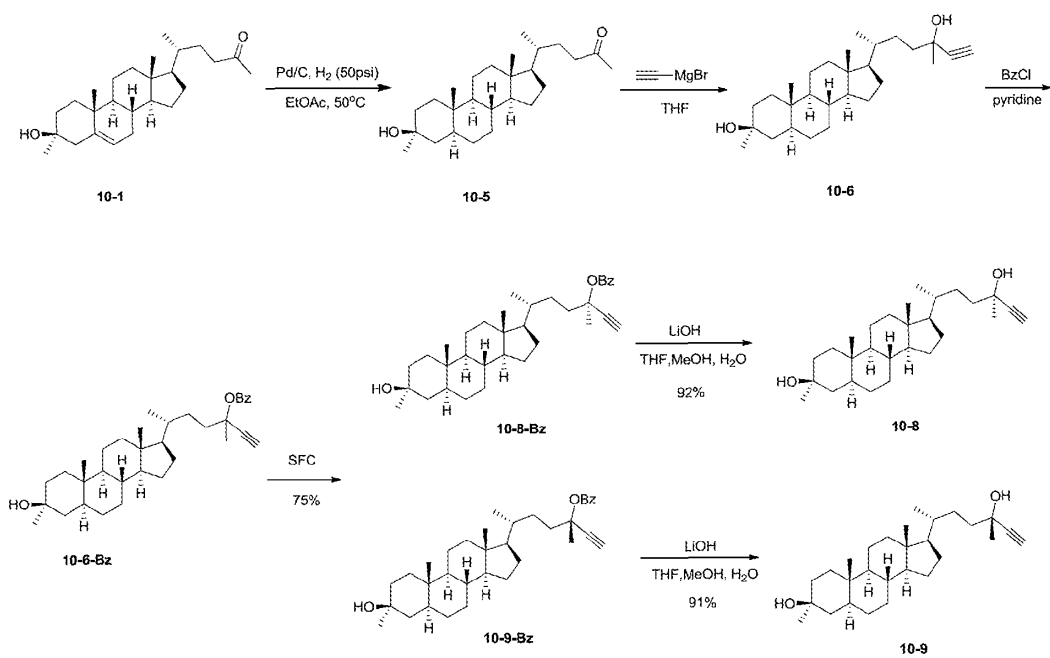
[0250]

(a)



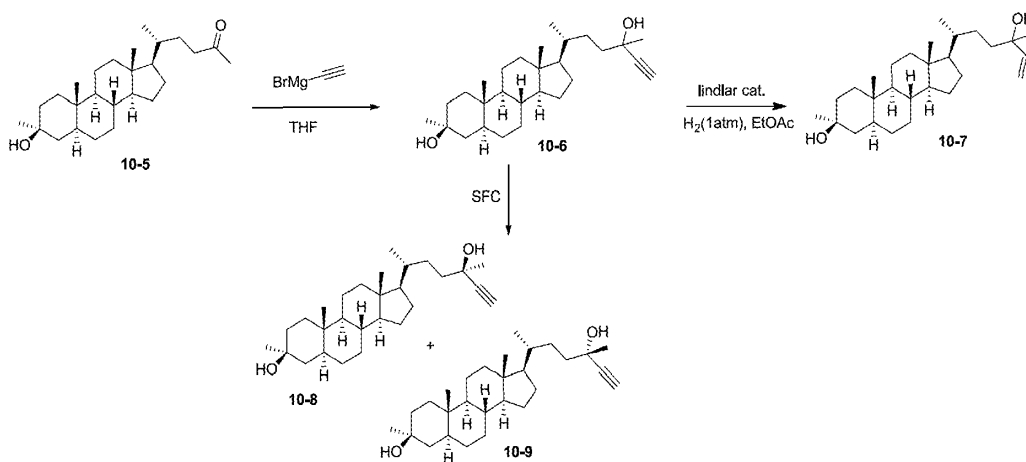
"toluene" = toluene

(b)



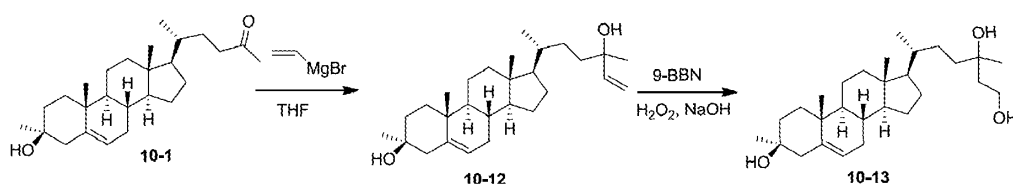
"pyridine" = piridina

(c)

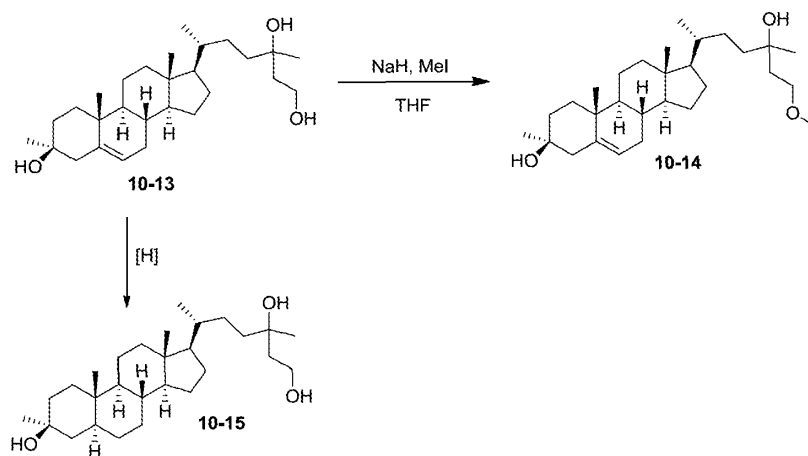


"lindlar cat." = cat. di Lindlar

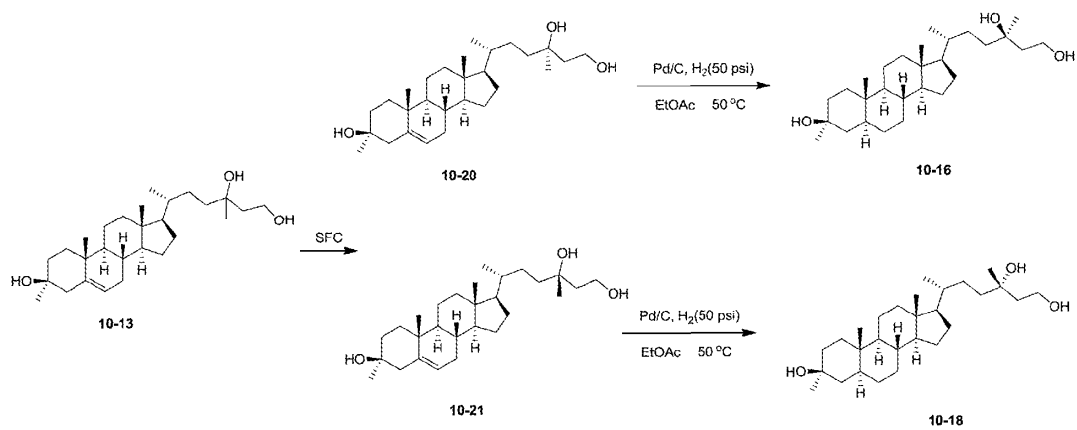
(d)



(e)

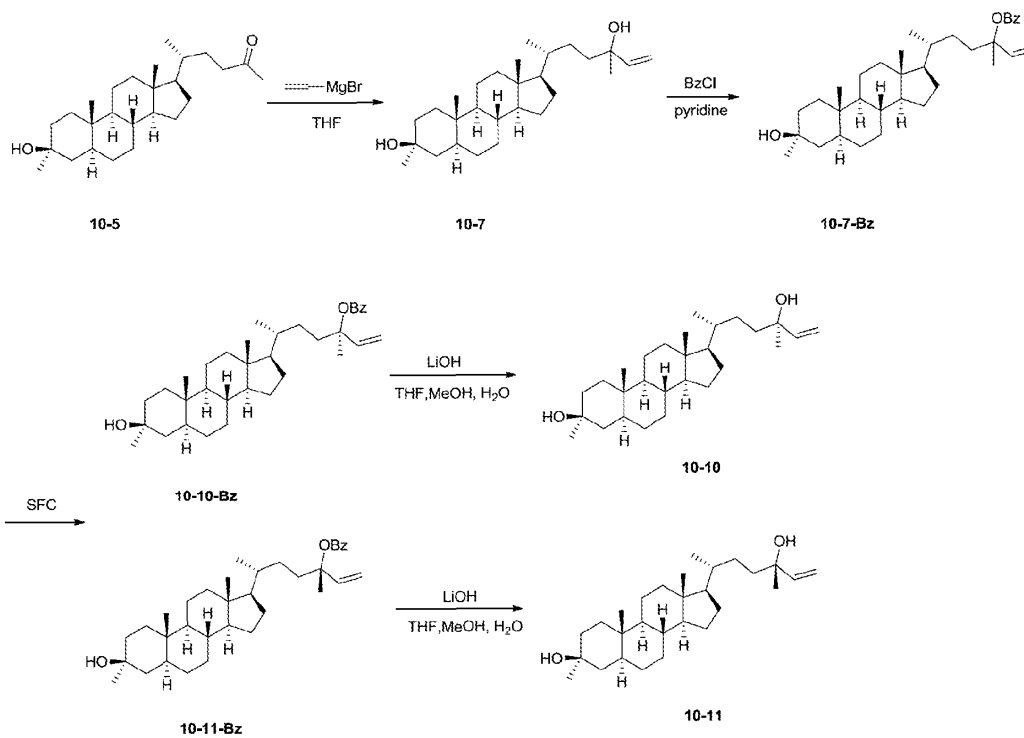


(f)



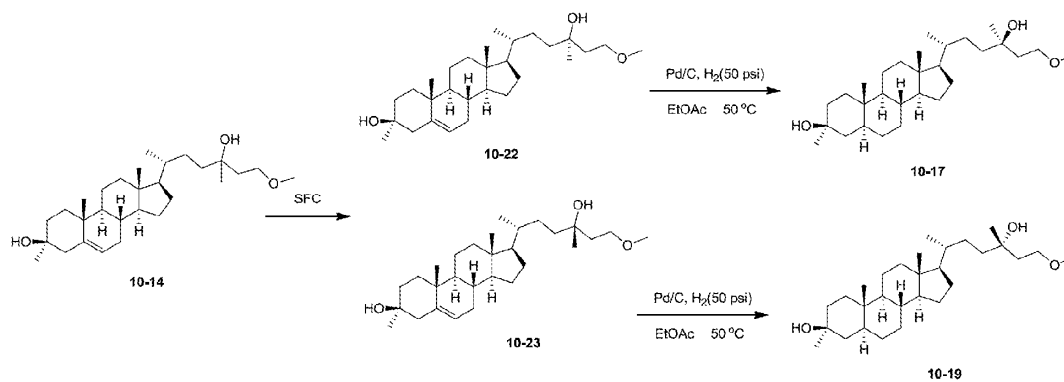
(g)

USBM-CPI-077 BM

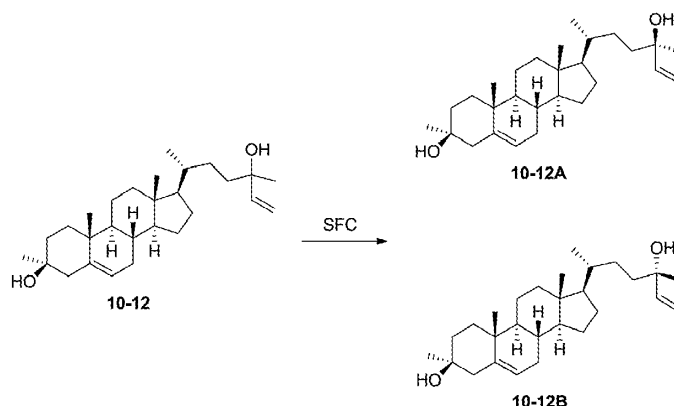


"pyridine" = piridina

(h)



(i)



[0251] Preparazione di 10-2. Ad una soluzione del composto **10-1** (100 mg, 0,25 mmol) in toluene (8 ml) è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di bromuro di etinilmagnesio (4 ml, 2,0 mmol, 0,5 M in THF) a temperatura ambiente per un periodo di 10 minuti sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a 50 °C durante la notte. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (10 ml) ed estratta con EtOAc (25 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere il prodotto **10-2** (80 mg, 74,98%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,06-1,81 (m, 5H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 4H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,96-0,92 (m, 3H), 0,69 (s, 3H).

[0252] Preparazione di 10-3 e 10-4. Il composto **10-2** (350 mg, 0,849 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **10-3** (82 mg) e

10-4 (94 mg) sotto forma di polvere bianca (resa totale: 50%). **¹H NMR(^a10-3)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 5,29 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,05-0,95 (m, 38H), 0,68 (s, 3H). **¹H NMR(10-4)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 5,29 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,05-0,95 (m, 38H), 0,68 (s, 3H).

[0253] Preparazione di 10-5. Ad una soluzione del composto **10-1** (3,0 g, 7,76 mmol) in una miscela solvente di EtOAc (20 ml) ed EtOH (10 ml) è stato aggiunto Pd/C (33%, 1,0 g) sotto N₂. La sospensione è stata degassata sottovuoto e spurgata con H₂ diverse volte. Quindi la miscela è stata agitata sotto H₂ (344738 Pa) (50 psi) a 50 °C per 6 giorni. La sospensione è stata filtrata attraverso un tampone di celite e il tampone è stato lavato con EtOAc (100 ml x 3). I filtrati combinati sono stati concentrati a secco per ottenere il prodotto grezzo, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 20:1) per ottenere **10-5** (1,7 g, 56%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,48-2,44 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95-1,25 (m, 20H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,00 (m, 8H), 0,90-0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,63-0,60 (m, 4H)

[0254] Preparazione di 10-6. Ad una soluzione di **10-5** (550 mg, 1,41 mmol) in THF secco (10 ml) è stato aggiunto bromuro di etinilmagnesio (28,2 ml, 14,1 mmol) a gocce a 0 °C sotto N₂. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata mediante NH₄Cl acquoso

saturo (80 ml) ed estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **10-6** (380 mg, 64%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,97-1,48 (m, 14H), 1,47 (s, 3H), 1,29-1,26 (m, 7H), 1,24 (s, 3H), 1,23-0,94 (m, 7H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

[0255] Preparazione di 10-6-Bz Ad una soluzione di **10-6** (250 mg, 0,60 mmol) in piridina (3 ml) è stato aggiunto BzCl (168 mg, 1,2 mmol) a gocce a temperatura ambiente. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a 45 °C per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata mediante acqua satura ed estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con 1 M HCl (20 ml) e soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 80:1) per ottenere **10-6-Bz** (200 mg, 64%) sotto forma di solido bianco.

[0256] Preparazione di 10-8-Bz e 10-9-Bz Il composto **10-6-Bz** (200 mg, 0,39 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **10-8-Bz** (80 mg, 40%) e **10-9-Bz** (70 mg, 35%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR: (10-8-Bz)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,99-7,98 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,05-

1,68 (m, 8H), 1,65 (s, 3H), 1,60-1,49 (m, 7H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,11 (m, 16H), 0,94-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,87 (s, 3H), 0,66-0,62 (m, 4H). **¹H NMR: (10-9-Bz)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,99-7,98 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,05-1,67 (m, 8H), 1,65 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,47 (s, 3H), 1,45-1,20 (m, 11H), 1,19-0,95 (m, 9 H), 0,94-0,92 (d, J=6,8 Hz), 0,87 (s, 3H), 0,66-0,62 (m, 4H)

[0257] Preparazione di 10-8 Ad una soluzione di composto **10-8-Bz** (80 mg, 0,15 mmol) in una miscela solvente di THF (3 ml) e MeOH (1,5 ml) è stata aggiunta una soluzione di LiOH (180 mg, 7,5 mmol) in H₂O (1,5 ml). La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 giorni. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata trattata con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere **10-8** (57 mg, 92%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,93-1,49 (m, 11H), 1,48 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 16H), 1,19-0,94 (m, 5H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

[0258] Preparazione di 10-9 Ad una soluzione di composto **10-9-Bz** (70 mg, 0,14 mmol) in una miscela solvente di THF (3 ml) e MeOH (1,5 ml) è stata aggiunta una soluzione di LiOH (168 mg, 7,0 mmol) in H₂O (1,5 ml). La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 giorni. TLC ha

mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata trattata con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere **10-9** (53 mg, 91%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,93-1,49 (m, 11H), 1,48 (s, 3H), 1,29-0,94 (m, 21H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

[0259] Preparazione di 10-7 Ad una soluzione di **10-5** (550 mg, 1,41 mmol) in THF secco (10 ml) è stato aggiunto bromuro di vinilmagnesio (9,87 ml, 9,87 mmol) a gocce a 0 °C sotto N₂. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata mediante NH₄Cl acquoso saturo (30 ml) ed estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 15:1) per ottenere **10-7** (300 mg, 51%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,93-5,86 (m, 1H), 5,20-5,16 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,51-1,20 (m, 20H), 1,19-1,00 (m, 8H), 0,91-0,89 (d, J=6 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

[0260] Preparazione di 10-7-Bz. Ad una soluzione di **10-7** (220 mg, 0,53 mmol) in piridina (3 ml) è stato aggiunto BzCl (150 mg, 1,06 mmol) a gocce a temperatura ambiente. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a 40 °C per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata raffreddata mediante acqua satura ed estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con 1 M HCl (30 ml) e soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 80:1) per ottenere **10-7-Bz** (150 mg, 54%) sotto forma di solido bianco.

[0261] Preparazione di 10-10-Bz e 10-11-Bz Il composto **10-7-Bz** (190 mg, 0,37 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **10-10-Bz** (75 mg, 39%) e **10-11-Bz** (70 mg, 37%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR: (10-10-Bz)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=8,0 Hz, 2H), 5,93-5,86 (dd, J₁=11,2 Hz, J₂=17,2,1H), 5,21-5,16 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 8H), 1,65-1,27 (m, 19 H), 1,26 (s, 3H), 1,25-0,93 (m, 10 H), 0,91-0,90 (d, 6,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,70-0,64 (m, 4H) **¹H NMR: (10-11-Bz)** (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=8,0 Hz, 2H), 5,93-5,86 (dd, J₁=10,8 Hz, J₂=17,6, 1H), 5,20-5,16 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 8H), 1,65-1,27 (m, 10 H), 1,26 (s, 3H),

1,25-0,93 (m, 10 H), 0,91-0,90 (d, 6,4 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,70-0,64 (m, 4H)

[0262] Preparazione di 10-10. Ad una soluzione di composto **10-10-Bz** (75 mg, 0,14 mmol) in una miscela solvente di THF (3 ml) e MeOH (1,5 ml) è stata aggiunta una soluzione di LiOH (168 mg, 7,0 mmol) in H₂O (1,5 ml). La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 giorni. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata trattata con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere **10-10** (55 mg, 94%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H)

[0263] Preparazione di 10-11-Bz. Ad una soluzione di composto **10-11-Bz** (70 mg, 0,13 mmol) in una miscela solvente di THF (3 ml) e MeOH (1,5 ml) è stata aggiunta una soluzione di LiOH (168 mg, 7,0 mmol) in H₂O (1,5 ml). La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 giorni. TLC ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata trattata con acqua ed è stata estratta con EtOAc. La fase organica combinata è stata lavata con soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro quindi concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere

di petrolio: acetato di etile = 8:1) per ottenere **10-11** (49 mg, 91%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H)

[0264] Preparazione di 10-22 e 10-23. Ad una soluzione di **10-14** (550 mg, 1,27 mmol) in THF (10 ml) è stato aggiunto NaH (254 mg, 6,36 mmol) a 0 °C e agitato alla stessa temperatura per 30 minuti. Quindi alla miscela è stato aggiunto CH₃I (127 mg, 0,770 mmol) a gocce. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Dopo 1 ora, sono stati aggiunti 127 mg di CH₃I in due parti. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1,5 ora, la miscela di reazione è stata raffreddata con NH₄Cl (20 ml) acquoso, estratta con EtOAc (20 ml x 3), essiccata su Na₂SO₄ e concentrata per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 15/1) per ottenere **10-14** sotto forma di polvere bianca. Le coppie diastereomeriche (340 mg) sono state separate mediante prep-SFC per ottenere **10-22** (130 mg, 22,9%) sotto forma di polvere bianca e **10-23** (135 mg, 23,8%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR (10-22):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (br, 1H), 2,44-2,40 (d, 1H, *J*=13,6 Hz), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,52-1,23 (m, 9H), 1,17-1,05 (m, 11H), 1,04-0,98 (m, 4H), 0,95-0,93 (d, 4H, *J*=6,8 Hz), 0,68 (s, 3H). **¹H NMR (10-23):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 3,61 (t, 2H, *J*=6,0 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,04 (br, 1H), 2,44-2,40 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 2,02-1,95 (m,

3H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,57-1,25 (m, 12H), 1,16-0,93 (m, 17H), 0,68 (s, 3H).

[0265] Preparazione di 10-17. Una miscela di **10-22** (100 mg, 0,224 mmol) e Pd/C (50 mg, cat.) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (40 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 15/1 per ottenere **10-17** (68,4 mg, 68,1%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(10-17)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 3,62-3,58 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,07 (br, 1H), 1,97-1,93 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 5H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,37-1,23 (m, 12H), 1,16-0,97 (m, 10H), 0,93-0,91 (d, 1H, *J*=6,0 Hz), 0,80(s, 3H), 0,68-0,64 (m, 3H).

[0266] Preparazione di 10-19. Una miscela di **10-23** (100 mg, 0,224 mmol) e Pd/C (50 mg, cat.) in EtOAc (10 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (40 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 15/1 per ottenere **10-19** (68,6 mg, 68,3%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR(10-19)** (400 Mhz, CDCl₃), δ 3,60 (t, 2H, *J*=6,0 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,07 (br, 1H), 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,81-1,57 (m, 6H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 12H), 1,16-0,97 (m, 10H), 0,92-0,91 (d, 1H, *J*=6,0 Hz), 0,80(s, 3H), 0,68-0,61 (m, 3H).

[0267] Preparazione di 10-7. Ad una soluzione di **10-6** (60 mg, 0,14 mmol) in EtOAc (2 ml) è stato aggiunto cat. di Lindlar (24 mg). Quindi la miscela è stata agitata sotto idrogeno (1atm) a temperatura ambiente per 1,5 ora. La miscela è stata filtrata attraverso il tampone di celite e il filtrato è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 10:1) per ottenere il prodotto puro **10-7** (26 mg, 43,0%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,93-5,85 (m, 1H), 5,20-5,16 (d, *J*=17,2Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 4H), 1,55-1,36 (m, 11H), 1,35-1,27 (m, 9H), 1,26-0,97 (m, 8H), 0,96-0,89 (m, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,68-0,62 (m, 4H).

[0268] Preparazione del composto 10-12. Ad una soluzione di **10-1** (50 mg, 0,13 mmol) in THF (2 ml), la soluzione di bromuro di magnesio vinilico (1 mmol, 1 M in THF, 1 ml) è stata aggiunta a gocce a -50 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 16 ore. TLC (etere di petrolio: acetato di etile = 3:1) ha mostrato che la reazione è stata completata, la miscela di reazione è stata estinta con soluzione acq. satura di NH₄Cl (10 ml) e quindi estratta con EtOAc (10 ml x 3). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (10 ml x 2), essiccata su Na₂SO₄ anidro e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 15/1) per ottenere **10-12** (27 mg, 54%) sotto forma di

polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, *J*=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,42 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 4H), 1,56-1,37 (m, 10H), 1,27 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,10-1,04 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,92 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 0,67 (s, 3H).

[0269] Preparazione di 10-12A e 10-12B. Il composto **10-12** (350 mg, 0,84 mmol) è stato diviso mediante SFC per ottenere **10-12A** (160 mg) e **10-12B** (110 mg) sotto forma di solido bianco (resa totale: 77%). **¹H NMR (10-12-A):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, *J*=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,05-0,85 (m, 36H), 0,67 (s, 3H). **¹H NMR (10-12-B):** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, *J*=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,05-0,85 (m, 36H), 0,67 (s, 3H).

[0270] Preparazione del composto 10-13. Ad una soluzione di **10-12** (500 mg, 1,21 mmol) in THF secco (5 ml) è stato aggiunto 9-BBN (24,2 ml, 12,1 mmol) gradualmente a 0 °C sotto protezione con N₂. La miscela è stata agitata a 60 °C per 16 ore. Quindi la miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e sono stati aggiunti NaOH acquoso al 10% (10 ml), H₂O₂ al 30% (5 ml). La miscela risultante è stata agitata a 0 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata con Na₂S₂O₃ acquoso (10 ml), estratta con EtOAc (10 ml x 3), essiccata su Na₂SO₄ e concentrata per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante pre-HPLC per dare **10-13** (100 mg, 19,2%) sotto

forma di solido bianco. **¹H NMR:** (300 Mhz, CD₃OD) δ 5,32 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,70 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,51-2,35 (m, 1H), 2,14-1,84 (m, 4H), 1,82-1,26 (m, 16H), 1,24-1,10 (m, 7H), 1,08-1,00 (m, 7H), 1,00-0,93 (m, 4H), 0,73 (s, 3H).

[0271] Preparazione del composto 10-14. Ad una soluzione di **10-13** (50 mg, 0,11 mmol) in THF (5 ml) è stato aggiunto NaH (13,2 mg, 0,55 mmol) a 0 °C e agitato alla stessa temperatura per 30 minuti. Quindi alla miscela è stato aggiunto CH₃I (78 mg, 0,55 mmol) a gocce. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata con NH₄Cl acquoso (10 ml), estratta con EtOAc (10 ml x 3), essiccata su Na₂SO₄ e concentrata per ottenere il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = 5: 1) per ottenere **10-14** (13 mg, 25,2%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (300 Mhz, CDCl₃) δ 5,23 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,54 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 5H), 1,52-1,19 (m, 14H), 1,10 (s, 3H), 1,09-1,05 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,91 (s, 3 H), 0,87 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H), 0,61 (s, 3H).

[0272] Preparazione di 10-20 e 10-21. Il prodotto grezzo **10-13** è stato lavato con EtOAc (30 ml) per ottenere la coppia diastereomerica (900 mg, 53,9%) sotto forma di solido bianco. La miscela (400 mg) è stata separata mediante SFC per ottenere **10-20** (30 mg, 4,0%) sotto forma di solido bianco e **10-21** (68 mg, 9,2%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR (10-20):** (400 Mhz, Metanolo-*d*₄) δ 5,28 (s, 1H), 3,69 (t, 2H, *J*=7,2 Hz),

2,42-2,39 (d, 1H, $J=11,6$ Hz), 2,04-1,90 (m, 5H), 1,78-1,28 (m, 17H), 1,17-1,02 (m, 12H), 0,95-0,93 (d, 4H, $J=6,8$ Hz), 0,71 (s, 3H). **$^1\text{H NMR}$ (10-21)**: (400 Mhz, Metanolo- d_4) δ 5,28 (s, 1H), 3,68 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,42-2,39 (d, 1H, $J=11,6$ Hz), 2,04-1,90 (m, 5H), 1,78-1,28 (m, 16H), 1,18-0,98 (m, 13H), 0,95-0,93 (d, 4H, $J=7,0$ Hz), 0,71 (s, 3H).

[0273] Preparazione di 10-16. Una miscela di **10-20** (20 mg, 0,046 mmol) e Pd/C (20 mg, cat.) in EtOAc (5 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 5/1 per ottenere **10-16** (7,6 mg, 39,3%) sotto forma di solido bianco. **$^1\text{H NMR}$ (10-16)** (400 Mhz, Metanolo- d_4), δ 3,70 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,01-1,98 (d, 1H, $J=12,4$ Hz), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 5H), 1,53-1,39 (m, 5H), 1,35-0,99 (m, 22H), 0,96-0,94 (d, 4H, $J=6,4$ Hz), 0,84 (s, 3H), 0,70-0,66 (m, 4H).

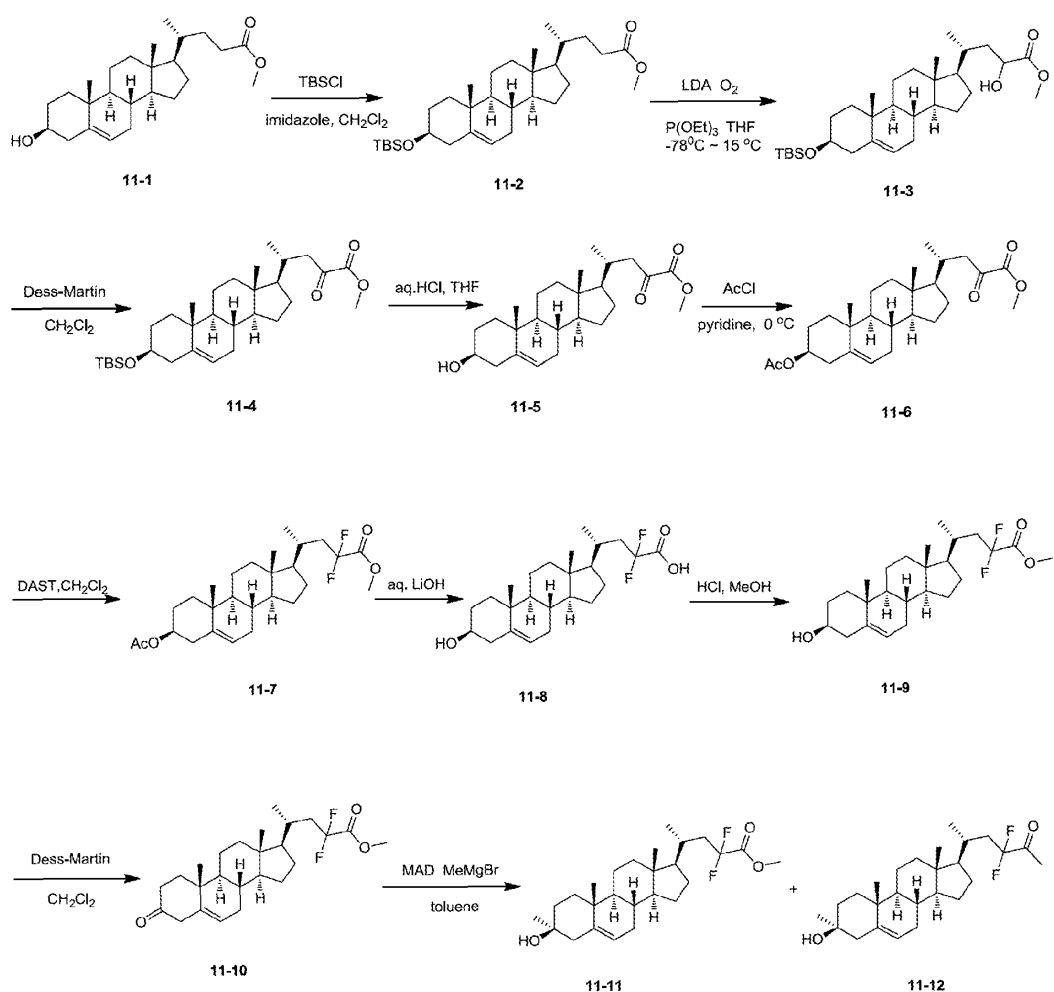
[0274] Preparazione di 10-18. Una miscela di **10-21** (40 mg, 0,092 mmol, 1,0 eq) e Pd/C (20 mg, cat.) in EtOAc (5 ml) è stata idrogenata a 344738 Pa (50 psi) di idrogeno per 48 ore a 50 °C. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone è stato lavato con EtOAc (50 ml). Il filtrato è stato concentrato sottovuoto e il residuo è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluita con PE/EtOAc = 5/1 per ottenere **10-18** (12,9 mg, 32,1%) sotto forma di solido bianco. **$^1\text{H NMR}$ (10-18)** (400 Mhz, Metanolo- d_4), δ 3,68

(t, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,99-1,96 (d, 1H, $J=12,4$ Hz), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 5H), 1,52-1,41 (m, 5H), 1,37-0,97 (m, 22H), 0,94-0,92 (d, 4H, $J=6,4$ Hz), 0,82 (s, 3H), 0,67-0,65 (m, 4H).

Esempio 11.

[0275]

(a)



"imidazole" = imidazolo

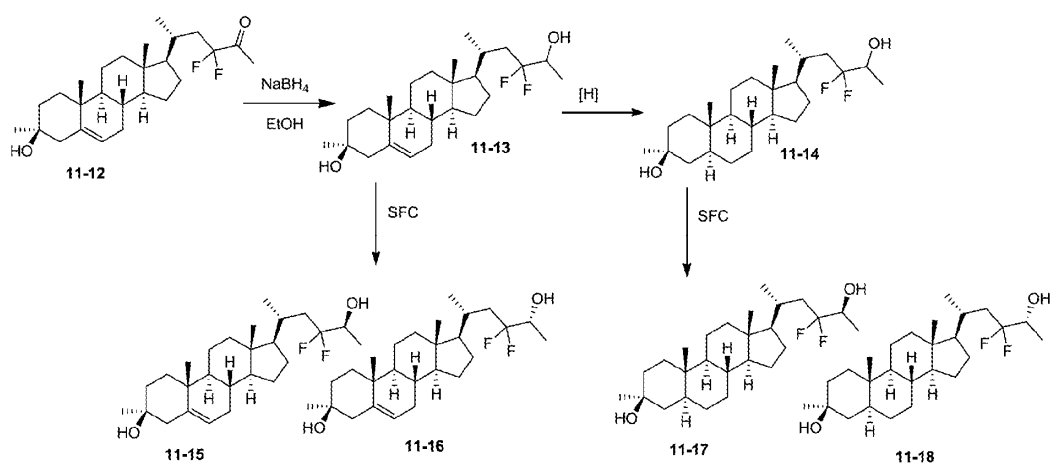
"aq. HCl" = HCl acq.

"pyridine" = piridina

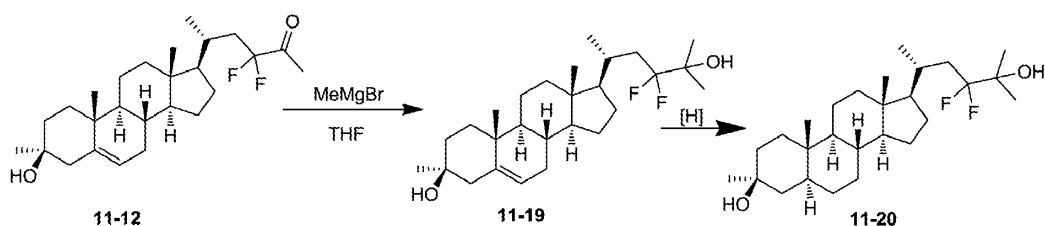
"aq. LiOH" = LiOH acq.

"toluene" = toluene

(b)



(c)



[0276] Preparazione del composto 11-2. Ad una soluzione di composto grezzo **11-1** (30 g, 77 mmol) in diclorometano (200 ml) è stato aggiunto imidazolo (10,4 g, 154 mmol) *terz*-butilclorodimetilsilano (13,8 g, 92 mmol). La miscela è stata quindi agitata a 15 °C per 16 ore. La miscela è stata lavata con acqua, essiccata su Na_2SO_4 anidro e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = da 150:1 a 80:1) per ottenere un prodotto grezzo di **11-2** (38 g, 98%) sotto forma di solido bianco.

[0277] Preparazione del composto 11-3. Ad una soluzione di diisopropilammina (34,3 g, 340 mmol) in THF (1 litro) è stato aggiunto butil litio (136 ml, 340 mmol, 2,5 M in esano) in atmosfera di azoto a -78 °C. La miscela è stata quindi agitata a -78 °C per 10 minuti e quindi a 25 °C per 10 minuti e infine a -78 °C per 10 minuti. È stata quindi aggiunta una soluzione di composto grezzo **11-2** (34 g, 68 mmol) in THF (100 ml) e agitata per 1 ora a -78 °C. Alla miscela è stato poi aggiunto trietilfosfito (22,6 g, 136 mmol), la miscela è stata quindi agitata sotto atmosfera di ossigeno per 3 ore a -78 °C e poi 16 ore a 25 °C. Alla miscela è stato quindi aggiunto cloruro di ammonio (acq.). Lo strato organico è stato separato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (etere di petrolio: acetato di etile = da 10:1 a 3:1) per ottenere un prodotto grezzo di **11-3** (10 g, 28%) sotto forma di solido giallo.

[0278] Preparazione del composto 11-4. Ad una soluzione di **11-3** grezzo (10 g, 19 mmol) in diclorometano (100 ml) è stato aggiunto il reagente di Dess-Martin (16 g, 38 mmol) a 0 °C in atmosfera di azoto. La miscela è stata quindi agitata a 30 °C per 3 ore. Alla miscela è stata quindi aggiunta una soluzione mista di bicarbonato di sodio e tiosolfato di sodio in acqua. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto per ottenere il composto grezzo **11-4** (5,9 g, 59%) sotto forma di solido bianco.

[0279] Preparazione del composto 11-5. Ad una soluzione di **11-4** grezzo (5,9 g, 11 mmol) in THF (60 ml) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (acq., 6 ml, 6 mmol, 1 M). La miscela è stata agitata a 15 °C per

16 ore. Alla miscela è stato quindi aggiunto bicarbonato di sodio (acq.). Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto per ottenere **11-5** grezzo (3,2 g, resa: 70%) sotto forma di solido bianco.

[0280] Preparazione del composto 11-6. Ad una soluzione di **11-5** grezzo (3,2 g, 7,9 mmol) in piridina (50 ml), è stato aggiunto cloruro di acetile (1,5 g, 19 mmol) a gocce a 0 °C come monitorato mediante TLC fino al completamento della reazione. Alla miscela è stata quindi aggiunta acqua, concentrata sottovuoto. Al residuo è stata aggiunta acqua, estratta con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = 100:1) per ottenere **11-6** grezzo (2,8 g, 79%) sotto forma di solido bianco.

[0281] Preparazione del composto 11-7. Ad una soluzione di **11-6** grezzo (2,8 g, 6,3 mmol) in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto dietilamminosolfuro trifluoruro (8 g, 50 mmol) a 0 °C a gocce. La miscela è stata quindi agitata per 16 ore a 30 °C. La miscela è stata quindi aggiunta a bicarbonato di sodio (acq.). Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di sodio anidro, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 100:1 a 33:1) per ottenere **11-7** grezzo (2 g, 68%) sotto forma di solido bianco.

[0282] Preparazione del composto 11-8. A una soluzione di **11-7** grezzo (2 g, 4,2 mmol) in THF (10 ml) è stata aggiunta una soluzione

di idrossido di litio monoidrato (900 mg, 21 mmol) in acqua (10 ml) e poi è stato aggiunto metanolo (5 ml). La miscela è stata quindi agitata a 30 °C per 16 ore. La miscela è stata quindi concentrata sottovuoto. Al residuo è stata aggiunta acqua, filtrata. Il solido è stato lavato con acqua, essiccato sotto vuoto per ottenere **11-8** (1,5 g, 85%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, metanolo-d₄) δ 5,34 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,45-3,35(m, 1H), 2,30-2,10(m, 3H), 2,10-1,68(m, 7H), 1,68-1,44(m, 6H), 1,35-1,28(m, 2H), 1,28-1,12(m, 3H), 1,12-0,98(m, 8H), 0,74(s, 3H).

[0283] Preparazione del composto 11-9. Ad una soluzione di **11-8** (1 g, 2,4 mmol) in metanolo (15 ml) è stato aggiunto acido cloridrico (5 ml, 4 M in metanolo). La miscela è stata agitata a 30 °C per 15 minuti. Il bicarbonato di sodio (acq.) è stato aggiunto fino a pH = 7. La miscela è stata quindi concentrata sottovuoto. Al residuo è stata aggiunta acqua, estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di sodio anidro, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 10:1 a 5:1) per ottenere **11-9** (970 mg, 93%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,34 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,87(s, 3H), 3,60-3,48(m, 1H), 2,32-2,15(m, 2H), 2,10-1,95(m, 2H), 1,95-1,70(m, 5H), 1,65-1,40(m, 8H), 1,30-0,90(m, 13H), 0,70(s, 3H).

[0284] Preparazione del composto 11-10. Ad una soluzione di **11-9** (0,97 g, 2,3 mmol) in diclorometano (50 ml) è stato aggiunto il reagente di Dess-Martin (2,3 g, 5,4 mmol) a 0 °C in atmosfera di azoto. La miscela è stata quindi agitata a 30 °C per 3 ore. Alla miscela è stata

quindi aggiunta una soluzione mista di bicarbonato di sodio e tiosolfato di sodio in acqua. Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua, essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto per ottenere il composto grezzo **11-10** (1 g, 100%) sotto forma di olio giallo.

[0285] Preparazione del composto 11-11 e 11-12. Ad una soluzione di butilidrossitoluene (3,1 g, 14,2 mmol) in toluene (20 ml) è stato aggiunto Me_3Al (3,6 ml, 7,2 mmol, 2 M in toluene) a 15 °C. La miscela è stata quindi agitata a 15 °C per 30 minuti. Una soluzione di **11-11** (0,9 g, 2,4 mmol) in toluene (5 ml) è stata aggiunta a -78 °C. La miscela è stata quindi agitata a -78 °C per 1 ora. È stato quindi aggiunto bromuro di metilmagnesio (2,4 ml, 7,2 mmol, 3 M in etere) a -78 °C. La miscela è stata quindi agitata a -78 °C per 1 ora. Alla miscela è stato quindi aggiunto cloruro di ammonio (acq.), filtrato. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con acetato di etile. Lo strato organico combinato è stato essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 20:1 a 10:1) per ottenere 240 mg di **11-11** grezzo (resa: 28%) e 210 mg di **11-12** grezzo (resa: 25%). **$^1\text{H NMR}$** (400 Mhz, CDCl_3): δ 5,33-5,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,50-0,75 (m, 33H), 0,70 (s, 3H). **$^1\text{H NMR}$** : (400 Mhz, CDCl_3) δ 5,35-5,27 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-0,75 (m, 32H), 0,70 (s, 3H).

[0286] Preparazione del composto 11-13. Ad una soluzione di **11-12** (70 mg, 0,16 mmol) in etanolo (2 ml) è stato aggiunto boroidruo di

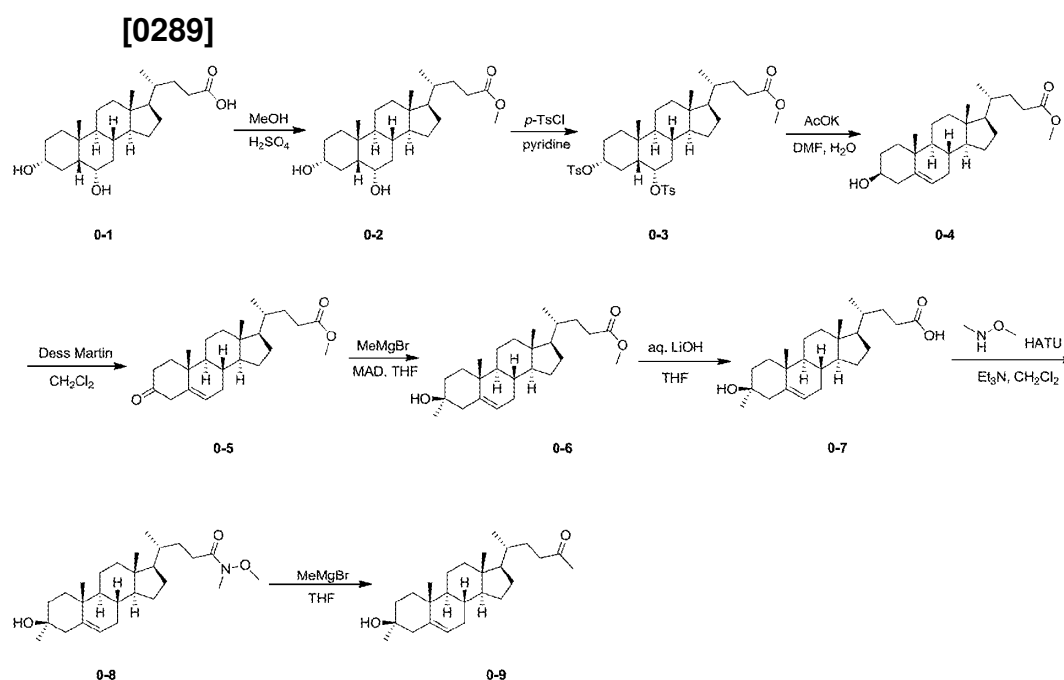
sodio (100 mg, 2,6 mmol) a 15 °C. La miscela è stata agitata a 15 °C per 30 minuti. Alla miscela è stato quindi aggiunto cloruro di ammonio (acq.), concentrato sottovuoto. Al residuo è stata aggiunta acqua, estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 10:1 a 8:1) per ottenere **11-13** (40 mg, 57%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, metanolo-d₄) δ 5,35-5,28 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,18-1,22 (m, 20H), 1,19 (d, *J*=6,0Hz, 3H), 1,18-1,14 (m, 1H), 1,11-1,08 (m, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,76 (s, 3H).

[0287] Preparazione del composto 11-15 e 11-16. La miscela diastereomerica **11-13** (30 mg, 0,071 mmol) è stata divisa mediante SFC per ottenere **11-15** (12,2 mg) e **11-16** (14,7 mg) sotto forma di polvere bianca (resa totale: 90%). **¹H NMR (11-15):** (400 Mhz, MeOD) δ 5,32 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-1,57 (m, 11H), 1,52-0,85 (m, 23H), 0,78 (s, 3H). **¹H NMR (11-16):** (400 Mhz, MeOD) δ 5,32 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-1,45 (m, 15H), 1,40-0,85 (m, 20H), 0,78 (s, 3H).

[0288] Preparazione del composto 11-19. Ad una soluzione di **11-12** (70 mg, 0,16 mmol) in THF (2 ml) è stato aggiunto bromuro di metilmagnesio (1 ml, 3 mmol, 3 M in etere) a -78 °C. La miscela è stata agitata a 15 °C per 30 minuti. Alla miscela è stato quindi aggiunto cloruro di ammonio (acq.), concentrato sottovuoto. Al residuo è stata aggiunta

acqua, estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di sodio anidro, concentrato sottovuoto, purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluente: etere di petrolio: acetato di etile = da 10:1 a 8:1) per ottenere **11-19** (39 mg, 55%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR:** (400 Mhz, metanolo-d4) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-1,70 (m, 17H), 1,23 (s, 6H), 1,20-1,12 (m, 3H), 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03-0,91 (m, 2H), 0,76 (s, 3H).

Esempio 12. Preparazione di intermedio 0-9



“pyridine” = piridina

“aq. LiOH” = LiOH acq.

[0290] Preparazione di 0-2. Ad una soluzione del composto **0-1** (100 g, 255 mmol, 1,0 eq) in MeOH secco (500 ml) è stato aggiunto H₂SO₄ concentrato (14 ml). La miscela è stata riscaldata a riflusso

durante la notte e quindi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata estinta con soluzione acq. di NaHCO_3 satura (0,5 litro) e quindi fatta evaporare per rimuovere MeOH. La miscela di residui è stata estratta con EtOAc (300 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (200 ml), essiccati su Na_2SO_4 e fatti evaporare per ottenere il prodotto (100 g grezzo, 96%) sotto forma di polvere biancastra. **$^1\text{H NMR}$** : (400 Mhz, CDCl_3) δ 4,09-4,02 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,91-1,55 (m, 10H), 1,52-1,02 (m, 14H), 0,95-0,88 (m, 6 H), 0,62 (s, 3 H).

[0291] Preparazione di 0-3. Ad una soluzione del composto **0-2** (250 g, 615 mmol, 1,0 eq) in piridina secca (0,8 litro) è stata aggiunta una soluzione di TsCl (352 g, 1844 mmol, 3,0 eq) in piridina secca (200 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. I cubetti di ghiaccio sono stati aggiunti gradualmente alla miscela e il solido precipitato è stato filtrato, lavato con soluzione acq. di HCl al 10% (400 ml x 3) e acqua (400 ml x 2), quindi fatta evaporare a secco per ottenere il prodotto grezzo (500 g, grezzo) sotto forma di polvere biancastra, stata utilizzata direttamente per il passaggio successivo.

[0292] Preparazione di 0-4. Una miscela di composto **0-3** (250 g grezzo), CH_3COOK (24 g, 245 mmol, 0,77 eq), acqua (150 ml) e DMF (900 ml) è stata riscaldata a riflusso per 24 ore. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, aggiungendo gradualmente i cubetti di ghiaccio. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con acqua (100 ml

x 2). Il solido grezzo è stato purificato su colonna di gel di silice (PE/EtOAc = 8/1) per ottenere il composto **0-4** (40 g, 34,3% di resa di due passaggi) sotto forma di solido bianco. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,32-5,38 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,16-2,41 (m, 4H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,74-1,92 (m, 4H), 1,30-1,59 (m, 9H), 0,90-1,19 (m, 12H), 0,68 (s, 3H)

[0293] Preparazione di 0-5. Ad una soluzione del composto **0-4** (33 g, 85 mmol, 1,0 eq) in CH₂Cl₂ secco (700 ml) è stato aggiunto il reagente di Dess-Martin (72 g, 170 mmol, 2,0 eq) in porzioni a 0 °C. Quindi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. TLC (PE: EA = 3: 1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela di reazione è stata raffreddata con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃/Na₂S₂O₃ = 1:3 (250 ml). La fase organica è stata lavata con soluzione salina (200 ml x 2) ed essiccata su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere il prodotto desiderato (35 g, grezzo), usato nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

[0294] Preparazione di 0-6. Ad una soluzione di MAD (0,42 mol, 3,0 eq) in toluene, preparata al momento con l'aggiunta di una soluzione di Me₃Al (210 ml, 0,42 mmol, 2 M in esano) ad una soluzione agitata di 2,6-di-*terz*-butil-4-metilfenolo (185 g, 0,84 mol) in toluene (200 ml) seguita da agitazione per 1 ora a temperatura ambiente, è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione del composto **0-5** (54 g, 0,14 mol, 1,0 eq) in toluene (200 ml) a -78 °C sotto azoto. Quindi la miscela di reazione è

stata agitata per 30 minuti, una soluzione di MeMgBr (140 ml, 0,42 mol, 3,0 eq, 3 M in etere) è stata aggiunta a gocce a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a -40 °C e agitata a questa temperatura per 3 ore. TLC (PE: EA = 3:1) ha mostrato che il materiale di partenza è stato completamente consumato. La miscela è stata versata in soluzione di NH₄Cl satura acquosa (100 ml) ed estratta con EtOAc (300 ml x 2). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato fatto evaporare per ottenere un prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato su cromatografia su gel di silice eluito con PE: EA = 10:1 per ottenere il bersaglio puro (30 g, 53%) sotto forma di polvere bianca. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,29 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,59-1,40 (m, 8H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 11H), 0,93-0,91 (m, 4H), 0,67 (s, 3H).

[0295] Preparazione di 0-7. Ad una soluzione del composto **0-6** (30,0 g, 74,51 mmol) in THF/H₂O (800 ml, 1/1) è stato aggiunto LiOH.H₂O (17,51 g, 417,28 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. TLC (PE/EA = 2/1) ha mostrato che il composto **0-6** è stato completamente consumato. La miscela è stata concentrata sottovuoto, diluita con acqua (2 litri), e quindi acidificata a pH = 4 con HCl acquoso 1 M. Il precipitato è stato raccolto per filtrazione ed essiccato sottovuoto per ottenere il composto del prodotto **0-7** (33 g, grezzo) sotto forma di solido biancastro. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,87-1,71

(m, 5H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 8H), 1,17-1,09 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 4H), 0,68 (s, 3H).

[0296] Preparazione di 0-8. Una miscela di composto **0-7** (32,0 g, 82,35 mmol), N,O-dimetilidrossilammina (16,07 g, 164,70 mmol), HATU (37,57 g, 98,82 mmol) ed Et₃N (46,0 ml, 329,40 mmol) in 500 ml di CH₂Cl₂ anidro è stata agitata per 18 ore a temperatura ambiente. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. Quindi CH₂Cl₂ è stato aggiunto alla miscela e la soluzione risultante è stata lavata con acqua, 1 N HCl acquoso, NaHCO₃ acquoso saturo e soluzione salina, essiccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e concentrata, purificata mediante gel di silice (PE:EtOAc = da 10:1 a 3:1) per ottenere il composto bersaglio **0-8** (17,0 g, resa: 47,8%) sotto forma di solido biancastro. **¹H NMR:** (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,29 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,47-2,29 (m, 3H), 2,04-1,68 (m, 7H), 1,60-1,43 (m, 7H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 6H), 1,03-0,91 (m, 8H), 0,68 (s, 3H).

[0297] Preparazione dell'intermedio chiave 0-9. Ad una soluzione del composto **0-8** (17,0 g, 39,38 mmol) in 300 ml di THF anidro è stato aggiunto MeMgBr a gocce (65,6 ml, 196,92 mmol, 3 M in etere) sotto N₂ a 0 °C. Al completamento dell'aggiunta, la miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. Quindi NH₄ Cl acquoso saturo è stato aggiunto lentamente alla miscela a 0 °C, quindi la miscela è stata versata in acqua, estratta con EtOAc (2 * 200 ml), gli strati organici sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na₂SO₄ anidro, filtrati e

concentrati, purificati su gel di silice (PE: EtOAc = da 20:1 a 6:1) per ottenere il composto bersaglio **0-9** (11,0 g, resa: 72%) sotto forma di solido bianco. **¹H NMR** : (400 Mhz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,61-1,58(m, 1H), 1,56-1,49 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 7H), 1,08-0,91 (m, 8H), 0,68 (s, 3H).

Metodi di saggio

[0298] I composti della presente invenzione possono essere valutati usando vari saggi *in vitro* e *in vivo* descritti in letteratura; esempi dei quali sono descritti di seguito.

[0299] I seguenti esempi vengono offerti per illustrare l'attività biologica di composti, composizioni farmaceutiche e metodi qui forniti e non devono essere interpretati in alcun modo come limitanti lo scopo della stessa.

Potenziamento NMDA

[0300] Il potenziamento del NMDA è stato valutato usando sia il patch clamp a cellule intere di cellule di mammifero che hanno espresso i recettori NMDA, sia usando il voltage clamp a due elettrodi (TEVC) degli ovociti di *Xenopus Laevis* che esprimono i recettori NMDA.

Patch Clamp a cellule intere di mammiferi

[0301] La tecnica del patch-clamp a cellule intere è stata utilizzata per studiare gli effetti dei composti (0,1 mM e 1,0 mM) sul recettore NMDA (subunità GRIN1/GRIN2A) espressi in cellule HEK. Il picco NMDA/glicina e le correnti di stato stazionario sono stati registrati

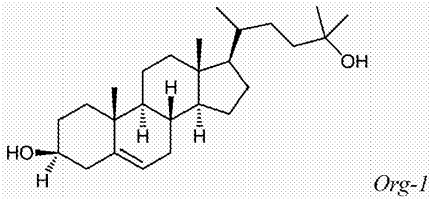
da cellule transfettate stabilmente che esprimono il recettore NMDA e sono stati studiati gli effetti modulatori delle sostanze in esame su queste correnti. I risultati sono mostrati nella **Tabella 1**.

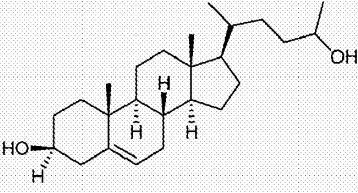
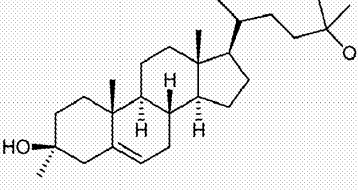
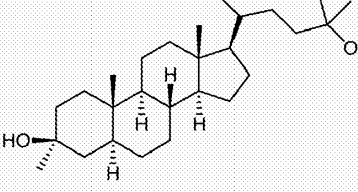
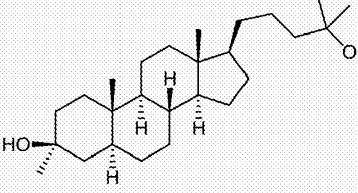
[0302] Le cellule sono state transfettate stabilmente con GRIN1 umano (variante NR1-3). Queste cellule sono state transfettate transitoriamente (Lipofectamina™) con cDNA di GRIN2A e cDNA di antigene CD8 (pLeu). Circa 24-72 ore dopo la transfezione, 1 µl di Dynabeads M-45 CD8 è stato aggiunto per identificare le cellule transfettate correttamente (Jurman et al., *Biotechniques* (1994) 17:876-881). Le cellule sono state passate a una confluenza del 50-80%. Le cellule sono state seminate su vetrini rivestiti di Poli-L-lisina ricoperti di terreno di coltura completo in una piastra di coltura di 35 mm. Cluster di cellule confluenti sono accoppiati elettricamente (Pritchett et al., *Science* (1988), 242:1306-8). Poiché le risposte nelle cellule distanti non sono adeguatamente bloccate dalla tensione e a causa delle incertezze sull'entità dell'accoppiamento (Verdoorn et al., *Neuron* (1990), 4:919-28), le cellule sono state coltivate a una densità che consente di misurare singole cellule (senza connessioni a celle vicine). Le cellule sono state incubate a 37 °C in atmosfera umidificata con il 5% di CO₂ (umidità relativa circa del 95%). Le cellule sono state mantenute e trasferite continuamente in fiasche di coltura sterili contenenti una miscela 1:1 di mezzo di coltura di Dulbecco modificato e miscela di nutrienti F-12 (D-MEM/F-12 1x, liquida, con L-glutammina) integrata con siero fetale

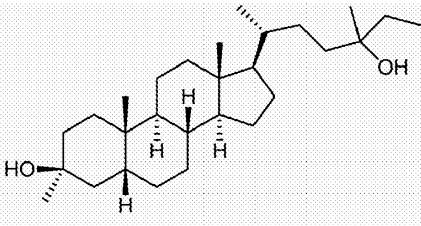
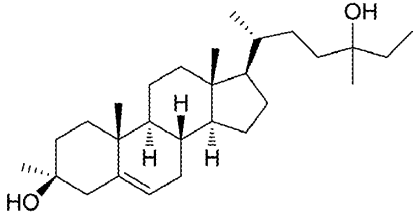
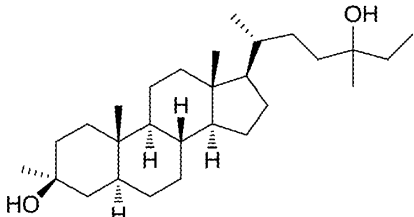
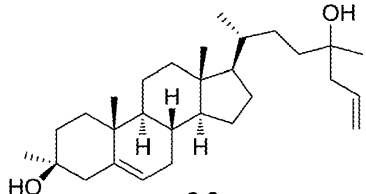
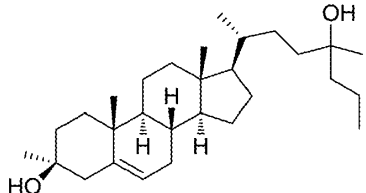
bovino al 9% e soluzione di penicillina/streptomicina allo 0,9%. Il terreno completo è stato integrato con 3,0 µg/ml di puromicina.

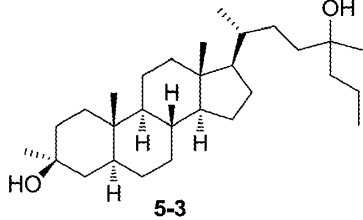
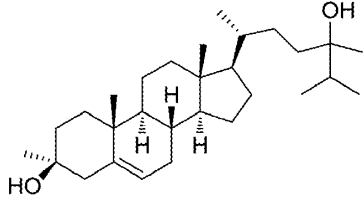
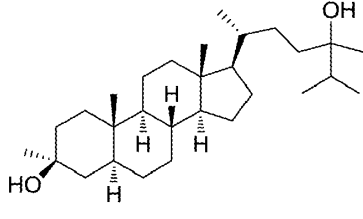
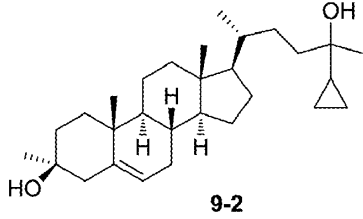
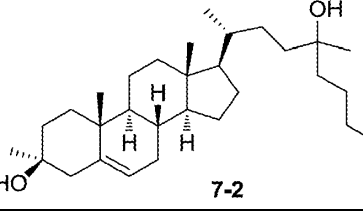
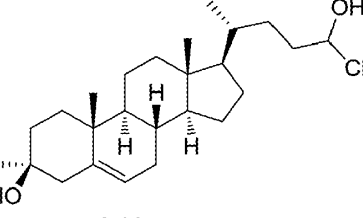
[0303] Le correnti cellulari intere sono state misurate con amplificatori HEKA EPC-10 usando il software PatchMaster. Piastre di coltura cellulare per le registrazioni sono state collocate sul relativo supporto del microscopio e continuamente perfuse (1 ml/min) con "soluzione di bagno" (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, D-glucosio 10 mM, pH (NaOH) 7,4). Tutte le soluzioni applicate alle cellule, compresa la soluzione per pipette, sono state mantenute a temperatura ambiente (19 °C-30 °C). Dopo la formazione di una Gigaohm seal tra gli elettrodi patch e le singole cellule HEK 293 transfettate (intervallo di resistenza delle pipette: 2,5 MΩ-6,0 MΩ; intervallo di resistenza della tenuta:> 1 GΩ) la membrana cellulare attraverso la punta della pipetta è stata rotta per assicurare l'accesso elettrico alla cella interna (configurazione patch a cellule intere). A questo punto la soluzione di bagno viene commutata in "soluzione di bagno NMDA" (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, HEPES 10 mM, D-glucosio 10 mM, Cremophor allo 0,02%, pH (NaOH) 7,4). Le correnti interne NMDA sono state misurate con l'applicazione di 30 µM di NMDA (e 5,0 µM di glicina) a cellule sottoposte a patch clamp (2 applicazioni) per 5 secondi. Le cellule sono state sottoposte a voltage clamp con un potenziale di tenuta di -80 mV. Per l'analisi degli articoli in esame, i recettori NMDA sono stati stimolati da 30 µM di NMDA e 5,0 µM di glicina dopo pre-incubazione sequenziale di concentrazioni crescenti

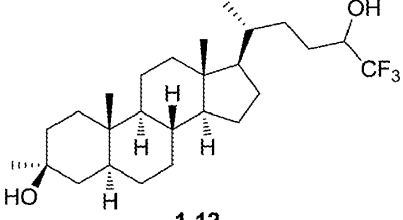
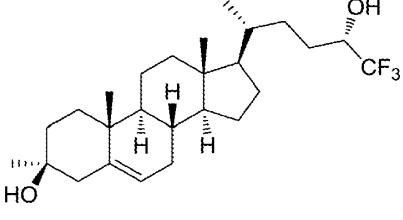
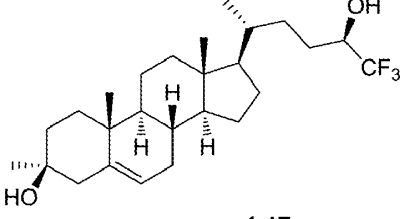
dell'articolo in esame. La durata della pre-incubazione era di 30 secondi. La durata della stimolazione era di 5 secondi. Gli articoli in esame sono stati sciolti in DMSO per formare soluzioni madre di 0,1 mM e 1 mM. Gli articoli in esame sono stati diluiti a 0,1 μ M e 1 μ M in "soluzione di bagno NMDA". Entrambe le concentrazioni di articoli in esame sono state testate su ciascuna cellula. La stessa concentrazione è stata applicata almeno tre volte o fino al raggiungimento dell'ampiezza corrente dello stato stazionario. Ogni giorno una cellula è stata testata con 50 μ M di PREG (controllo positivo) usando lo stesso protocollo applicativo per testare se le cellule sono state transfettate correttamente con i recettori NMDA.

Tabella 1.		
Struttura	NMDA 1a2A (%) Potenziamen to 0,1 μM	NMDA 1a2A (%) Potenziamen to 1 μM
 <p style="text-align: right;"><i>Org-1</i></p>	A	C

 <p style="text-align: right;"><i>Comparison compound</i></p> <p>“Comparison compound” = Composto di confronto</p>	A	B
 <p style="text-align: right;"><i>Comparison compound</i></p> <p>“Comparison compound” = Composto di confronto</p>	B	D
 <p style="text-align: right;"><i>Comparison compound</i></p> <p>“Comparison compound” = Composto di confronto</p>	B	C
 <p style="text-align: right;"><i>Comparison compound</i></p> <p>“Comparison compound” = Composto di confronto</p>	A	B

 <p style="text-align: right;"><i>Comparison compound</i></p> <p><i>"Comparison compound" = Composto di confronto</i></p>	A	A
 <p style="text-align: center;">4-6</p>	C	C
 <p style="text-align: center;">4-7</p>	B	C
 <p style="text-align: center;">6-2</p>	B	C
 <p style="text-align: center;">5-2</p>	B	C

 <p>5-3</p>	<p>A</p>	<p>B</p>
 <p>8-2</p>	<p>B</p>	<p>C</p>
 <p>8-3</p>	<p>B</p>	<p>D</p>
 <p>9-2</p>	<p>C</p>	<p>C</p>
 <p>7-2</p>	<p>A</p>	<p>B</p>
 <p>1-11</p>	<p>C</p>	<p>C</p>

 <p style="text-align: center;">1-12</p>	A	B
 <p style="text-align: center;">1-15</p>	B	C
 <p style="text-align: center;">1-17</p>	C	C
<p>Per la Tabella 1, "A" indica un potenziamento del 10-75%, "B" indica un potenziamento tra >75% e 150% e "C" indica un potenziamento tra >150 e 250%; "D" indica un potenziamento >250%.</p>		

Ovociti

[0304] La tecnica Voltage Clamp a due elettrodi (TEVC) è stata utilizzata per studiare gli effetti dei composti (10 μ M) sul recettore NMDA (GRIN1/GRIN2A) espressi negli ovociti di *Xenopus*. Il picco glutammato/glicina e le correnti di stato stazionario sono state registrate da ovociti che hanno espresso il recettore NMDA e sono stati studiati gli effetti modulatori delle sostanze in esame su queste correnti. I risultati sono mostrati nella **Tabella 2**.

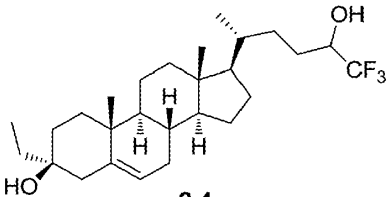
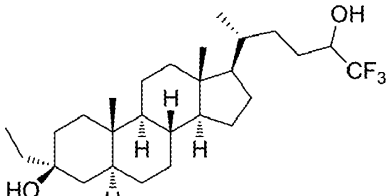
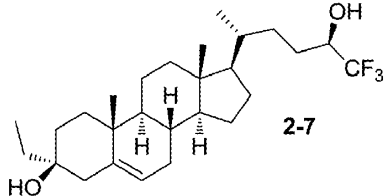
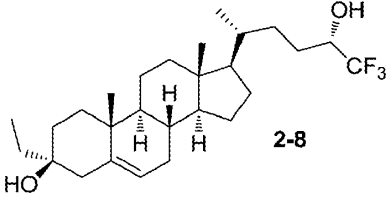
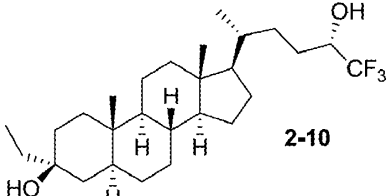
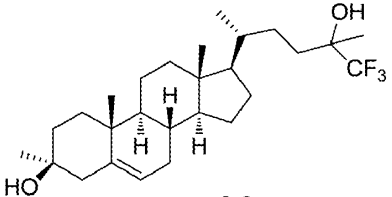
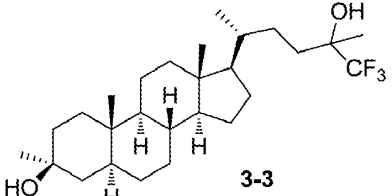
[0305] Le ovaie sono state prelevate dalle femmine di *Xenopus Laevis* profondamente anestetizzate mediante raffreddamento a 4 °C e immersione in metilsolfonato di tricaina (MS-222 a una concentrazione di 150 mg/litro) in bicarbonato di sodio (300 mg/litro). Una volta anestetizzato, l'animale è stato decapitato e ucciso perforando/tagliando il midollo spinale seguendo le regole dei diritti degli animali del cantone di Ginevra. Un piccolo pezzo di ovaia è stato isolato per la preparazione immediata mentre la parte rimanente è stata portata a 4 °C in una soluzione sterile di Barth contenente in mM NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 2,4, HEPES 10, MgSO₄·7H₂O 0,82, Ca(NO₃)₂·4H₂O 0,33, CaCl₂·6H₂O 0,41, a pH 7,4 e supplementato con 20 µg/ml di kanamicina, 100 unità/ml di penicillina e 100 µg/ml di streptomicina. Tutte le registrazioni sono state eseguite a 18 °C e le cellule sono state superfuse con terreno contenente in mM: NaCl 82,5, KCl 2,5, HEPES 5, CaCl₂·2H₂O, 6H₂O 1, pH 7,4.

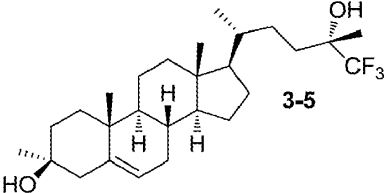
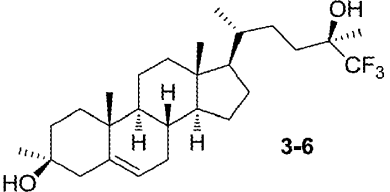
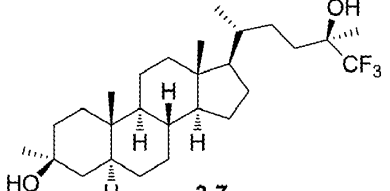
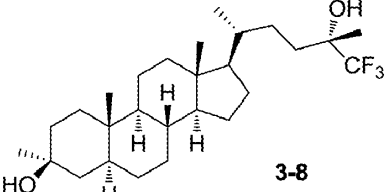
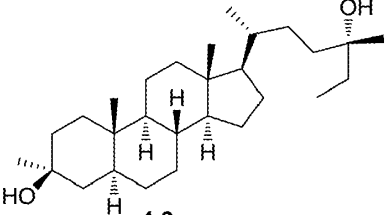
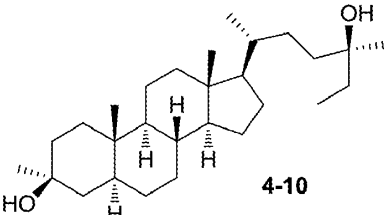
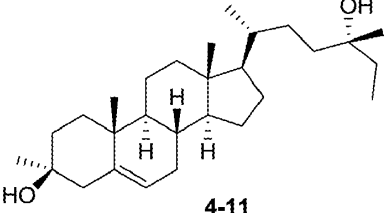
[0306] Gli ovociti sono stati iniettati con codifica di cDNA per le subunità umane GRIN1 e GRIN2A, usando un dispositivo di iniezione automatico proprietario (Hogg et al., J. Neurosci. Methods, (2008) 169: 65-75) e l'espressione del recettore è stata valutata mediante elettrofisiologia almeno due giorni dopo. Il rapporto tra l'iniezione di cDNA per GRIN1 e GRIN2A era 1:1. Le registrazioni elettrofisiologiche sono state eseguite usando un processo automatizzato dotato di TEVC standard e i dati sono stati acquisiti e analizzati usando un software proprietario di acquisizione e analisi dei dati eseguito in Matlab

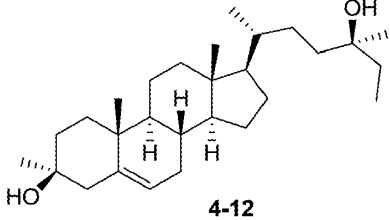
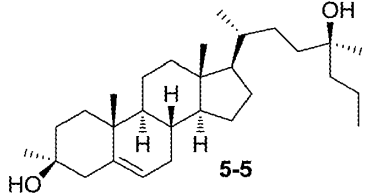
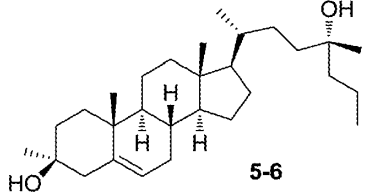
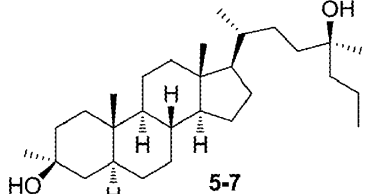
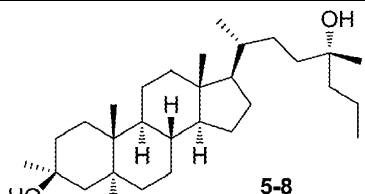
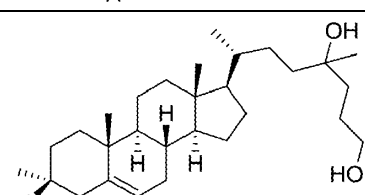
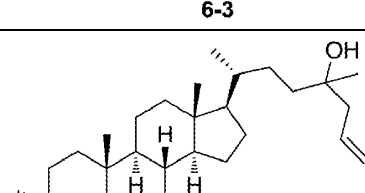
(Mathworks Inc.). Il potenziale di membrana degli ovociti è stato mantenuto a -80 mV durante gli esperimenti. Per esplorare gli effetti dei composti proprietari, le correnti sono state evocate applicando 3 μM di glutammato e 10 μM di glicina per 10 secondi. Gli ovociti sono stati quindi lavati per 90 secondi prima di essere esposti all'articolo in esame ad una concentrazione di 10 μM per 120 secondi. Successivamente, 3 μM di glutammato e 10 μM di glicina sono stati immediatamente riapplicati per 10 secondi. È stato valutato il potenziamento sia della corrente di picco sia della corrente di regime. I valori di analisi statistica sono stati calcolati con Excel (Microsoft) o Matlab (Mathworks Inc.). Per ottenere misurazioni medie con deviazioni standard, tutti gli esperimenti sono stati effettuati usando almeno tre cellule.

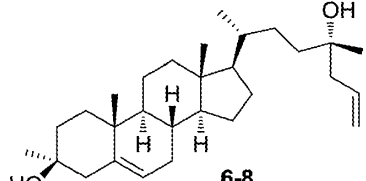
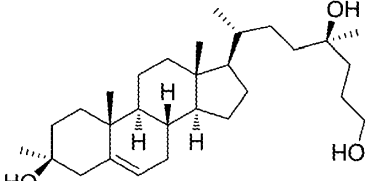
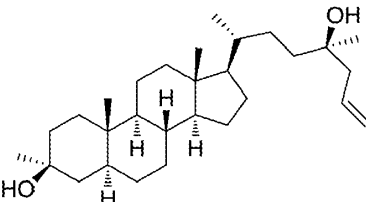
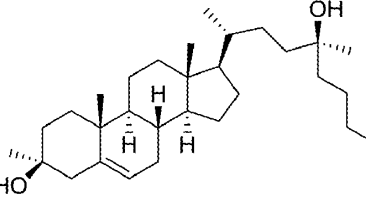
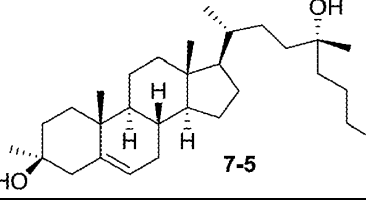
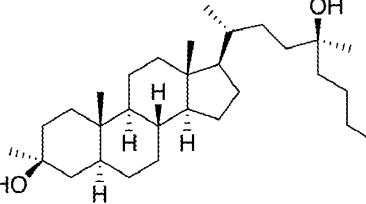
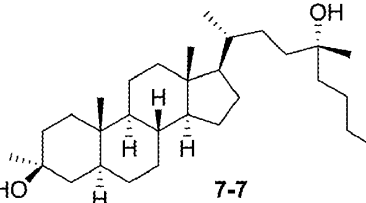
[0307] Il glutammato è stato preparato come soluzione madre concentrata (10^{-1} M) in acqua e quindi diluito nel terreno di registrazione per ottenere la concentrazione in esame desiderata. La glicina è stata preparata come soluzione madre a 1 M in acqua. I composti sono stati preparati come soluzione madre (10^{-2} M) in DMSO e quindi diluiti nel terreno di registrazione per ottenere la concentrazione in esame desiderata. Il DMSO residuo non ha superato la concentrazione dell'1% a una concentrazione che non ha mostrato effetti sulla funzione degli ovociti di *Xenopus*.

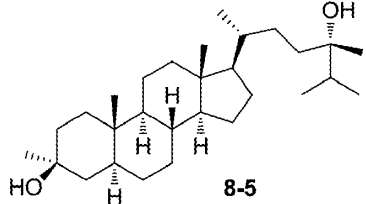
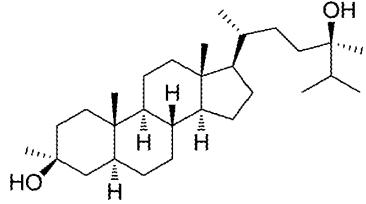
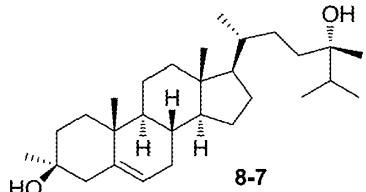
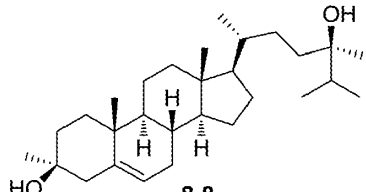
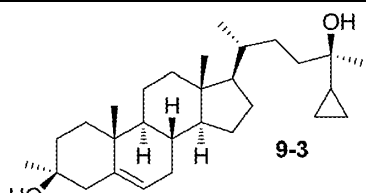
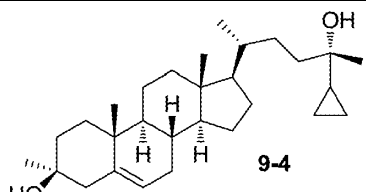
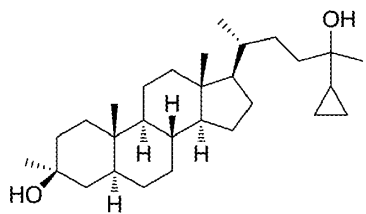
Tabella 2.	
Struttura	Potenziamento % a 10 μM

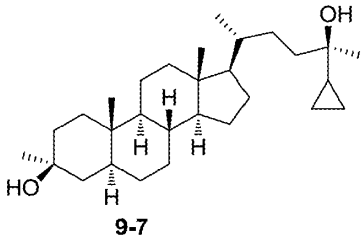
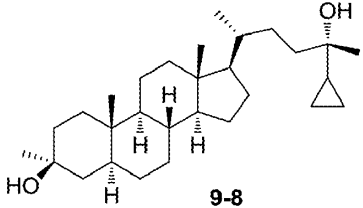
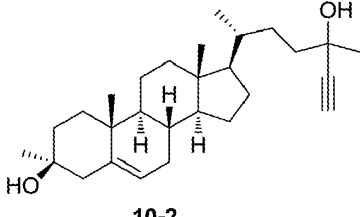
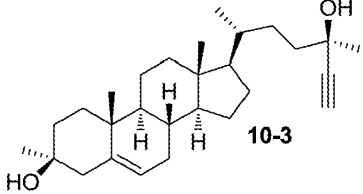
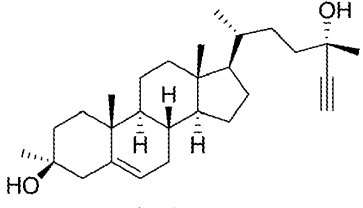
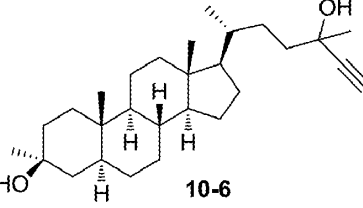
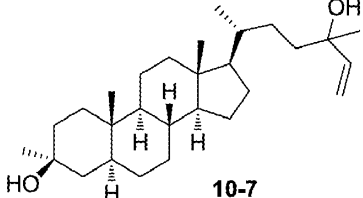
 <p>2-4</p>	<p>C</p>
 <p>2-5</p>	<p>B</p>
 <p>2-7</p>	<p>C</p>
 <p>2-8</p>	<p>B</p>
 <p>2-10</p>	<p>A</p>
 <p>3-2</p>	<p>C</p>
 <p>3-3</p>	<p>B</p>

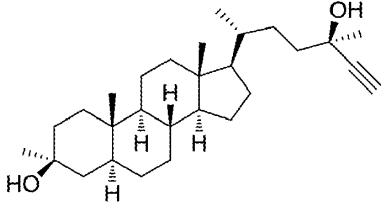
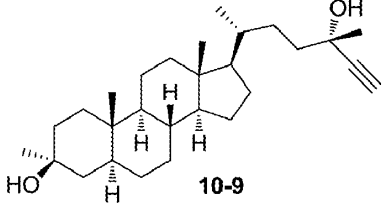
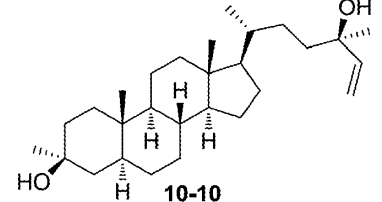
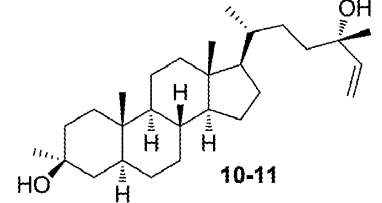
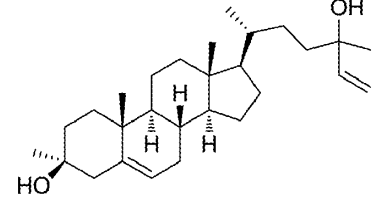
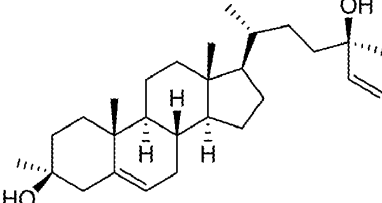
 <p>3-5</p>	<p>A</p>
 <p>3-6</p>	<p>B</p>
 <p>3-7</p>	<p>A</p>
 <p>3-8</p>	<p>B</p>
 <p>4-9</p>	<p>A</p>
 <p>4-10</p>	<p>A</p>
 <p>4-11</p>	<p>C</p>

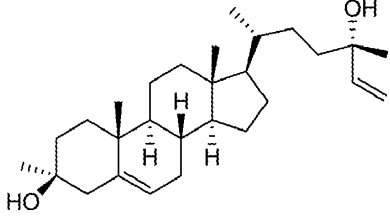
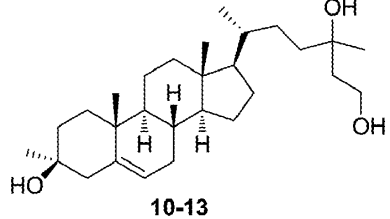
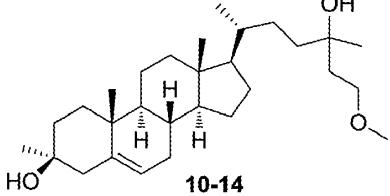
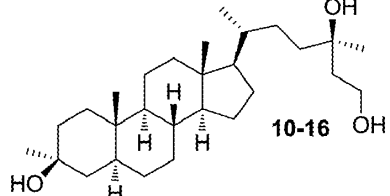
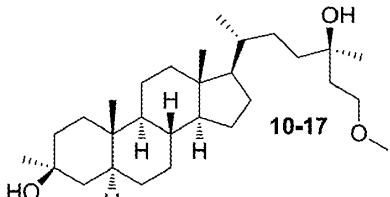
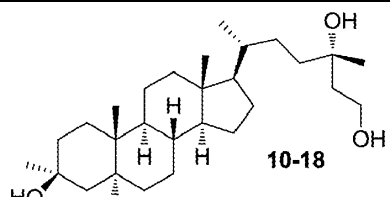
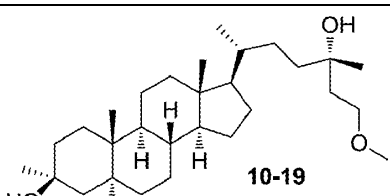
 <p>4-12</p>	<p>B</p>
 <p>5-5</p>	<p>A</p>
 <p>5-6</p>	<p>A</p>
 <p>5-7</p>	<p>B</p>
 <p>5-8</p>	<p>B</p>
 <p>6-3</p>	<p>B</p>
 <p>6-6</p>	<p>B</p>

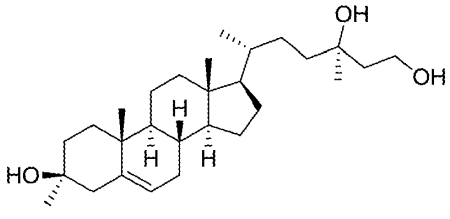
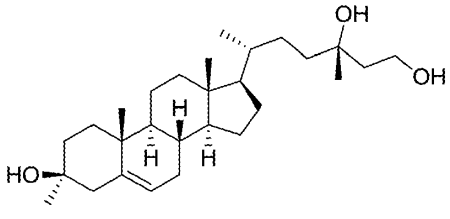
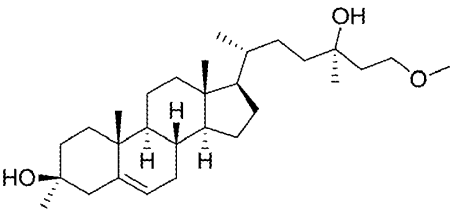
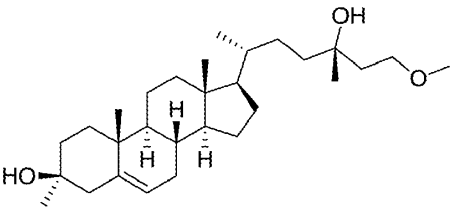
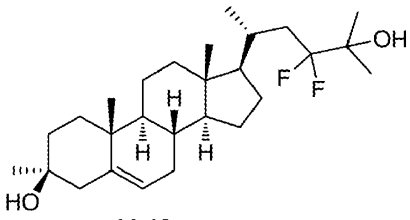
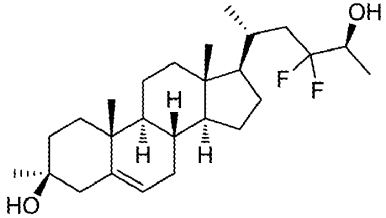
 <p>6-8</p>	<p>A</p>
 <p>6-9</p>	<p>A</p>
 <p>6-11</p>	<p>A</p>
 <p>7-4</p>	<p>B</p>
 <p>7-5</p>	<p>A</p>
 <p>7-6</p>	<p>C</p>
 <p>7-7</p>	<p>A</p>

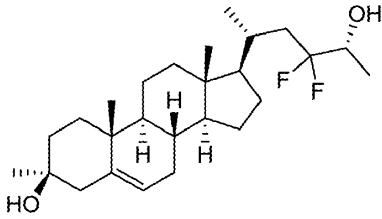
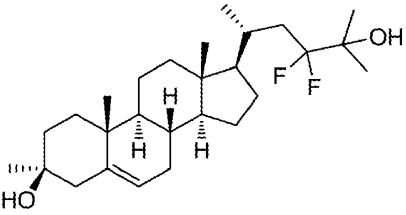
 <p>8-5</p>	<p>A</p>
 <p>8-6</p>	<p>A</p>
 <p>8-7</p>	<p>B</p>
 <p>8-8</p>	<p>C</p>
 <p>9-3</p>	<p>B</p>
 <p>9-4</p>	<p>B</p>
 <p>9-6</p>	<p>B</p>

 <p>9-7</p>	<p>A</p>
 <p>9-8</p>	<p>A</p>
 <p>10-2</p>	<p>B</p>
 <p>10-3</p>	<p>A</p>
 <p>10-4</p>	<p>A</p>
 <p>10-6</p>	<p>B</p>
 <p>10-7</p>	<p>B</p>

 <p>10-8</p>	<p>B</p>
 <p>10-9</p>	<p>A</p>
 <p>10-10</p>	<p>A</p>
 <p>10-11</p>	<p>A</p>
 <p>10-12</p>	<p>A</p>
 <p>10-12A</p>	<p>A</p>

 <p>10-12B</p>	<p>A</p>
 <p>10-13</p>	<p>B</p>
 <p>10-14</p>	<p>B</p>
 <p>10-16</p>	<p>A</p>
 <p>10-17</p>	<p>C</p>
 <p>10-18</p>	<p>B</p>
 <p>10-19</p>	<p>A</p>

 <p style="text-align: center;">10-20</p>	A
 <p style="text-align: center;">10-21</p>	A
 <p style="text-align: center;">10-22</p>	B
 <p style="text-align: center;">10-23</p>	A
 <p style="text-align: center;">11-19</p>	A
 <p style="text-align: center;">11-15</p>	A

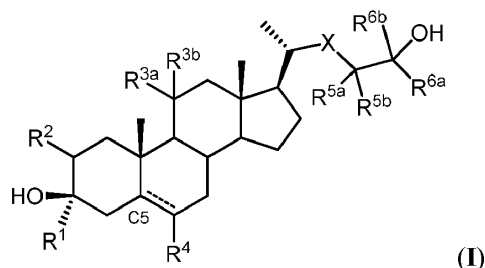
 <p style="text-align: center;">11-16</p>	A
 <p style="text-align: center;">11-19</p>	A
<p>Per la Tabella 2, "A" indica un potenziamento del 10-50%, "B" indica un potenziamento tra >50% e 100% e "C" indica un potenziamento >100%.</p>	

[0308] Come mostrato nella Tabella 1, i composti recanti un *beta*-idrogeno a C₅ sono sfavoriti rispetto ai composti recanti *alfa*-idrogeno C₅ o doppio legame attraverso C₅-C₆ a causa della perdita di potenziamento del recettore NMDA. Ciò è illustrato in *Composto di confronto 5* contro **4-6** e **4-7**. La rimozione del metile in C₂₁ si traduce anche in una significativa perdita di potenziamento di NMDA, ad esempio il *Composto di confronto 4* ha perso cinque volte il potenziamento rispetto al *Composto di confronto 3* quando misurato a una concentrazione di 0,1 μM. Pertanto i composti di questa selezione recano sia un gruppo metilico in C₂₁ sia un doppio legame attraverso C₅-C₆ o un *alfa*-idrogeno in C₅. Inoltre, i composti in questa selezione hanno mostrato un miglioramento della potenza e un potenziamento massimo limitato del recettore NMDA quando testati fino a concentrazioni di composto di 1 μM (ad esempio *Composto di confronto 2* contro **4-6** e **1-11**). Si prevede che

tali proprietà limitino il rischio di indurre la neurotossicità determinata dal glutammato rispetto ai composti che raggiungono un maggiore potenziamento massimo del recettore NMDA.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (I):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile;

in cui:

R^1 è alifatico sostituito o non sostituito;

R^2 è idrogeno, alogeno, C_{1-6} alchile sostituito o non sostituito, ciclopropile sostituito o non sostituito, o $-OR^{A2}$, in cui R^{A2} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito;

R^{3a} è idrogeno o $-OR^{A3}$, in cui R^{A3} è idrogeno o alchile sostituito o non sostituito, e R^{3b} è idrogeno; oppure R^{3a} e R^{3b} sono uniti a formare un gruppo osso ($=O$);

R^4 è idrogeno, alchile sostituito o non sostituito, o alogeno;

X è $-C(R^X)_2-$ o $-O-$, in cui R^X è idrogeno o fluoro, oppure un gruppo R^X e R^{5b} sono uniti per formare un doppio legame;

R^{5a} è idrogeno, R^{5b} è idrogeno o fluoro;

R^{6a} è un gruppo non idrogeno scelto dal gruppo costituito dai gruppi alchile sostituito e non sostituito, alchenile sostituito e non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito e non sostituito, eterociclice sostituito e non sostituito, arile sostituito e non

sostituito e eteroarile sostituito e non sostituito, in cui il gruppo non idrogeno è opzionalmente sostituito con fluoro; e

R^{6b} è idrogeno o un gruppo alchilico sostituito o non sostituito opzionalmente sostituito con fluoro;

----- rappresenta un legame singolo o doppio, purché sia presente un singolo legame, quindi l'idrogeno a C5 è nella configurazione *alfa*;

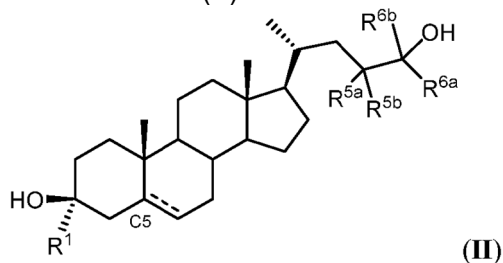
a condizione inoltre che:

(1) almeno uno tra R^X e R^{5b} sia fluoro; o

(2) almeno uno tra R^{6a} e R^{6b} sia un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro; o

(3) R^{6a} sia un gruppo non idrogeno comprendente tra due e dieci atomi di carbonio.

2. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è un composto di Formula (II):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

3. Composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^1 è alchile C₁-C₃ non sostituito.

4. Composto della rivendicazione 1, in cui R^1 è -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

5. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui R^{5a} e R^{5b} sono entrambi idrogeno.
6. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il composto è un gruppo non idrogeno sostituito con fluoro.
7. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui R^{6b} è -CH₃:o -CF₃.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.