



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>102015902348105</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>05/05/2015</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>05/11/2016</b>

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

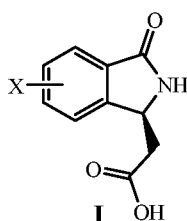
Titolo

ISOINDOLINONI, PROCEDIMENTI PER LA PRODUZIONE DI LORO DERIVATI CHIRALI E IMPIEGO DI QUESTI ULTIMI
---

Isoindolinoni, procedimenti per la produzione di loro derivati chirali  
e impiego di questi ultimi

### DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda la sintesi asimmetrica di composti eterociclici di interesse farmaceutico. In particolare vengono descritti una serie di metodi enantioselettivi che permettono la sintesi di isoindolinoni di Formula I seguente, in alte rese ed eccessi enantiomerici >90%



in cui il significato di X è riportato nella descrizione.

#### Stato della tecnica

L'importanza e il diffuso impiego di uno scheletro a struttura isoindolinonica in molti farmaci sia di origine naturale che sintetica, ha infatti portato ad un notevole interesse nella sua sintesi (Riedinger, C et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16038; Couture, A. et al. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 149). Molti sforzi sono stati focalizzati proprio verso la preparazione di isoindolinoni 3-sostituiti, vista l'ampia portata delle loro attività biologiche (Wrobel, J. et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4613; Belliotti et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499). Ad esempio, importanti isoindolinoni 3-sostituiti attivi sul sistema nervoso centrale sono JM-1232 (Nishiyama, T.; Chiba, S.; Yamada, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *596*, 56; Uemura, S. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *418*, 695) e DN-2327 (Hussein, Z. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *36*, 357; Kondo, T.; Yoshida, K.; Yamamoto, M.; Tanayama, S. *Arzneim. Forsch.* **1996**, *46*, 11), agonisti

del recettore delle benzodiazepine per il trattamento dell'ansia, o il derivato PD172939 che è invece un potente antagonista del recettore dopaminergico D<sub>4</sub>, utile nel trattamento della schizofrenia (Bellioti et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499).

Essendo la configurazione assoluta dello stereocentro determinante ai fini della attività farmacologica (nella maggior parte dei casi l'enantiomero *S* è quello attivo da un punto di vista biologico (N. Kanamitsu et al., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1682 ed EP1566378B1; Bellioti et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499), lo sviluppo di brevi, versatili ed efficienti procedure per la sintesi enantioselettiva di questi isoindoloni suscita molto interesse.

I procedimenti di produzione riportati in letteratura non sono affatto soddisfacenti a causa o delle rese piuttosto basse e/o degli eccessi enantiomerici non molto elevati. Nel lavoro citato, (N. Kanamitsu et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1682) la sintesi degli enantiomeri viene effettuata mediante risoluzione della miscela racemica, facendo reagire l'acido carbossilico isoindolinonico racemico analogo di I (X=cicloalchile), intermedio di JM1232, con la feniletilammina (*R* o *S*) per formare il sale che viene ripetutamente cristallizzato da metanolo/etanolo. Il sale viene poi sciolto in acqua e lavato con acido cloridrico per ottenere l'acido carbossilico enantiomericamente arricchito ma con rese estremamente basse (4%).

R. Sallio *et al.* (*Synlett*, **2013**, *24*, 1785) riportano la preparazione enantioselettiva di acetamido-isoindolinoni-*N,N*-disostituiti, mediata dall'uso di catalizzatori chirali a trasferimento di fase in una reazione aza-Michael intramolecolare di opportune benzammidi, ottenute a partire dall'estere tert-butilico dell'acido 2-bromo benzoico e acrilammidi tramite una reazione palladio catalizzata. Tale metodo presenta una serie di svantaggi. Lo svantaggio principale sta nel fatto che gli eccessi enantiomerici non sono superiori al 76% (per un solo substrato). Inoltre il metodo mostra una bassa versatilità in quanto l'enantioselettività dipende fortemente dal substrato utilizzato e quindi anche dalle condizioni utilizzate: a seconda dell'acrilammide impiegata, si ottengono eccessi enantiomerici molto differenti.

Il derivato PD 172939 viene sintetizzato come racemo, mentre è l'enantiomero (*S*) di PD 172939 ad essere più attivo farmacologicamente. (*S*)-PD 172939 viene ottenuto

mediante risoluzione della miscela racemica di PD172939 utilizzando un agente risolvente chirale, l'acido malico, e per ripetuta cristallizzazione del sale ottenuto (Bellotti et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499). Vi sono numerosi svantaggi in questo approccio riportato in letteratura. Essi riguardano la scarsa versatilità, la bassa resa (<10%) e la scarsa efficienza enantioselettiva. Infatti, dovendo procedere a risoluzione della miscela racemica del prodotto finale della sintesi, si ottengono rese molto basse nel solo processo di cristallizzazione (<10%); la bassa versatilità del processo è un notevole svantaggio in quanto permette di ottenere un unico derivato chirale per volta e non garantisce una diversificazione strutturale ed elevati eccessi enantiomerici; inoltre è necessario usare un agente risolvente chirale in quantità stechiometriche; tutti questi aspetti hanno limitato le applicazioni di tali derivati.

Era pertanto sentito nello stato della tecnica il bisogno di avere a disposizione dei metodi efficienti che permettano la sintesi enantioselettiva di precursori delle suddette molecole, identificati negli isoindolinoni dalla struttura I e II, e successivamente trasformarli nei composti farmacologicamente attivi, identificati dalle strutture generali III, IV, V e VI mediante reazioni selettive che non alterino la purezza enantiomerica. Da un'analisi approfondita della letteratura emerge che esistono numerosi metodi che permettono la sintesi dei composti I e II in miscela racemica, ma non esistono procedure enantioselettive efficienti per il loro ottenimento in maniera enantioarricchita. Diversi composti a struttura I, come il (3-ossido-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)acido acetico, (3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid), sono commercialmente disponibili come miscele racemiche anche a costi molto elevati, mentre i singoli enantiomeri non sono mai stati descritti.

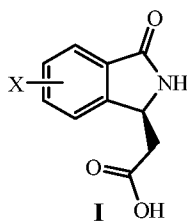
E' stato ora sorprendentemente trovato che gli isoindolinoni di Formula I possono essere usati come composti di partenza per ottenere derivati altamente funzionalizzati in alte rese ed alti eccessi enantiomerici.

#### Descrizione dell'invenzione

Formano pertanto oggetto della presente invenzione :

- il composto di Formula I con purezza enantiomerica (ee) > 90%

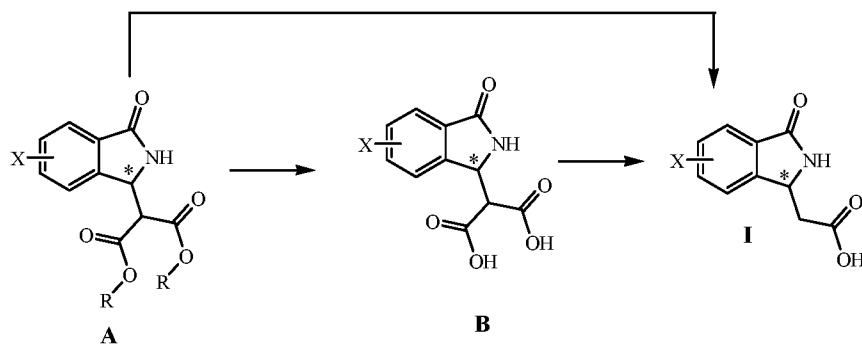
- procedimenti per la sintesi di composti di Formula II a partire dal composto di Formula I e che conservano inalterata la stessa purezza enantiomerica con ee > 90%
- composti farmacologicamente attivi ottenibili da tali composti con eccezione del composto (S)-PD172939
- usi del composto di Formula I



Nei composti di Formula I, secondo l'invenzione, l'anello aromatico isoindolinonico può essere mono- o polisostituito con un gruppo **X** che indica idrogeno, alogeno, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alchilico o un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alcossi, nitro, fenile.

Nella sintesi dei composti di Formula I vengono utilizzati come materiali di partenza, isoindolinoni 3-sostituiti di Formula generale **A** o composti di Formula **B**, entrambi con purezza enantiomerica (ee) > 90%, con R che indica gruppi alchilici C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e **X** che indica idrogeno, alogeno, un gruppo alchilico C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, nitro, fenile. I composti di Formula **A** sono ottenibili in entrambi gli enantiomeri secondo i metodi riportati in *RSC Advances*, 2012, 2, 3592, mentre il composto **B** può essere ottenuto saponificando il composto **A** con una base forte in metanolo.

I vantaggi dell'invenzione riguardano la trasformazione selettiva di composti di tipo **A** mediante reazione di decarbossilazione a dare composti **I** in alte rese e senza variazione di eccessi enantiomerici (Schema S1). In alternativa i composti **I** possono essere preparati a partire dal diacido **B** saponificando l'estere **A** con NaOH 2M in metanolo e per successiva decarbossilazione in ambiente acido. Anche in questo caso i composti **I** vengono ottenuti senza variazione di eccessi enantiomerici.

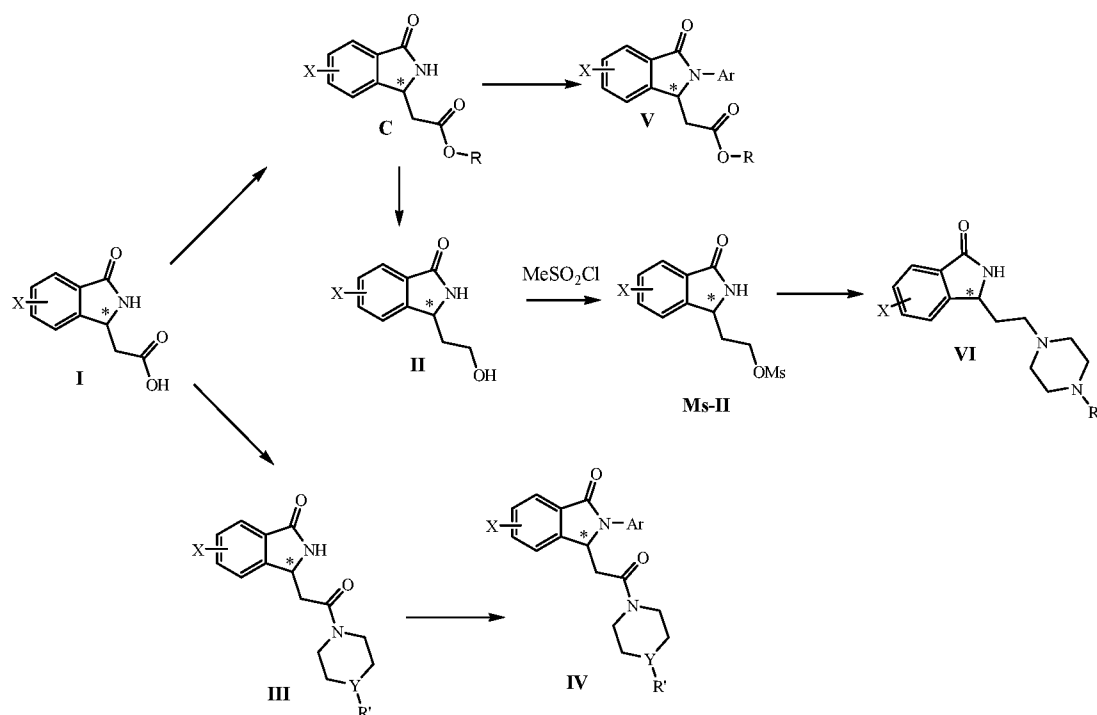


### Schema S1

Composti C, ottenuti per esterificazione da I, vengono trasformati convenientemente in composti a struttura II in alte rese ed in alta purezza enantiomerica mediante reazione di riduzione vantaggiosamente condotta con  $\text{LiBH}_4$ , litioboro idruro (Schema S2). Composti I e II vengono trasformati convenientemente in composti III, IV, V e VI variamente funzionalizzati in alte rese ed in alta purezza enantiomerica. In particolare vengono proposte delle nuove applicazioni di metodi che portano a composti sostituiti sull'azoto ammidico con gruppi Ar mediante reazioni di arilazione catalizzate da complessi di  $\text{Cu(I)}$ , già note in letteratura per la loro versatilità ma precedentemente applicate a lattami racemici (S. L. Buchwald, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421; A. Massa et al. *Eur JOC*, **2012**, 5357); composti recanti diversi sostituenti ammidici legati all'acido carbossilico, ottenuti in alte rese e con purezza enantiomerica (ee) > 90% mediante reazioni di amidazione di I; oppure trasformazioni del derivato II che portano a (S)-PD172939 e a derivati strutturalmente simili, in alte rese ed alti eccessi enantiomerici ee>90%.

Nelle strutture III, IV e VI, Y rappresenta O, N oppure  $\text{CH}_2$  e R' un gruppo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alchilico, aloalchilico, aromatico o eteroaromatico a 10 atomi nell'anello, gli anelli aromatici o eteroaromatici potendo essere non-sostituiti o sostituiti con alogeni, nitro,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alcoossi,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alchile oppure  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ aloalchile.

Tutti i metodi applicati hanno il vantaggio di non causare variazioni, anche parziali, della purezza enantiomerica dei vari prodotti di partenza prima e dopo le trasformazioni in oggetto. Tale purezza viene analiticamente analizzata mediante HPLC, cromatografia ad alte prestazioni, su colonna analitica in fase chirale.



**Schema S2**

**S**

Il termine “alchilico” indica una catena  $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  lineare o ramificata. Esempi sono gruppi metilici, etilici, isopropilici, butilici, pentilici ed sec-butilici

Il termine “alcossi” indica gruppi  $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  che includono metossi, etossi, tert-butossi e isobutossi, mentre il termine “alogeno” indica cloro, fluoro, bromo e iodio.

Tutti i composti di Formula **II**, **III**, **IV**, **V** e **VI** sono chirali e sono di particolare interesse per la produzione di composti farmacologicamente attivi. Vengono ottenuti in alte rese (85%) e con purezza enantiomerica (ee) > 90%.

I composti di Formula **I** - acidi 2-(ossoisindolin-3-il) - acetici – sono ottenibili mediante trasformazione selettiva in ambiente acido di dialchil 2-(1-ossoisindolin-3-il)malonati **A**, con ee > 90% realizzata con HCl 6M per tempi di reazione inferiori a 45 minuti, preferibilmente di 30 minuti, con temperature >80°C, preferibilmente >95°C.

Attraverso riduzione dei composti chirali di Formula **C** (preferibilmente mediante  $\text{LiBH}_4$  in THF in condizioni anidre) sono ottenibili composti di Formula **II** in alte rese (>85%) ad elevata purezza enantiomerica (ee > 90%). I composti di formula **III** con purezza enantiomerica ee > 90% e resa > 85% sono ottenibili attraverso l’ammidazione di composti di Formula **I** con purezza enantiomerica (ee) > 90% con ammine cicliche come

piperazine, morfoline, piperidine, realizzata in presenza di *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N*-etilcarbodiimmide

I composti di Formula II possono essere fatti reagire per ottenere i composti di Formula VI che mantengono le configurazioni dei composti da cui sono stati ottenuti (Formula I e II), in alte rese (>85%) ed elevata purezza enantiomerica (ee>90%).

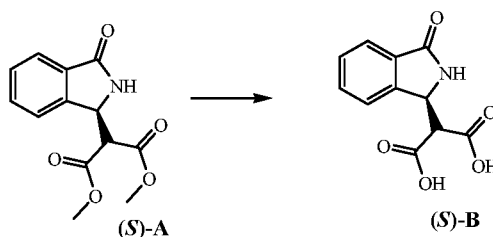
I composti di Formula III e C sono ottenibili direttamente a partire dai composti di Formula I in alte rese e senza variazioni degli eccessi enantiomerici, mentre i composti di Formula IV e V vengono ottenuti da III e C in alte rese e con identica purezza enantiomerica.

### Esempi

Di seguito vengono descritti una serie di esempi emblematici delle varie trasformazioni, che non devono essere considerati limitativi della presente invenzione.

#### Esempio 1

#### SINTESI DEL 2-(1-OSSOISINDOLIN-3-IL) ACIDO MALONICO (S)-B

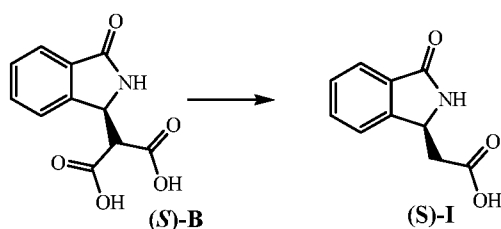


Si solubilizzano 200 mg del composto (S)-A dimetil 2-(1-ossoisindolin-3-il)malonato (0.760mmol) con purezza enantiomerica del 95% in 4 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1) e si aggiungono 2.5mL di NaOH 2M in MeOH. Si lascia la reazione sotto agitazione elettromagnetica, a temperatura ambiente tutta la notte. Si allontana il solvente al rotavapor e si acidifica con HCl 2M fino a pH=2. Si estrae con Et<sub>2</sub>O per tre volte, si anidifica su solfato di sodio anidro, si filtra, si porta a secco al rotavapor recuperando un solido bianco (S)-B dal peso di 178 mg. Resa: 99%. P.f. 176°-177°C. [α]<sub>D</sub> = - 6.3 (0.1 M MeOH). ESI (m/z): 236[M + H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.72 (d, 1H, *J* = 6.87 Hz), 7.63-7.59 (m,

1H), 7.54-7.49 (m, 2H) 5.21 (d, 1H,  $J=8.55$  Hz) 3.68 (d, 1H,  $J=8.55$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.7, 169.2, 168.8, 145.8, 133.0, 131.5, 128.7, 124.0, 123.1, 55.8, 55.1. Analisi elementare per  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5$ . Calcolato: C, 56.17; H, 3.86; N, 5.96. Trovato: C, 56.25; H, 4.04; N, 6.12.

#### ESEMPIO 2

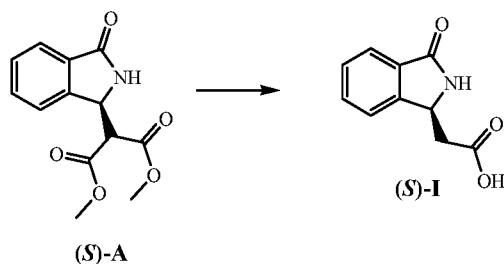
##### SINTESI DEL 2-(1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACIDO ACETICO (S)- I



Si sospendono 120 mg (0.51 mmol) del diacido (S)-**B** in HCl 6M (2 mL) e si tiene a riflusso per 15 minuti. Si estrae per tre volte con acetato di etile, si anidrifca su solfato di sodio anidro, si filtra, si porta a secco al rotavapor recuperando (S)-**II** come un solido bianco del peso di 94 mg. Resa: 97%. P.f.171°-172°C. ESI (m/z) : 192 [M + H<sup>+</sup>].  $[\alpha]_D^{25} = -23$  (c 1.0, MeOH). Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati dopo derivatizzazione nel metilestere secondo la procedura descritta nell'esempio 4.

#### ESEMPIO 3

##### SINTESI DEL 2-(1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACIDO ACETICO (S)- I

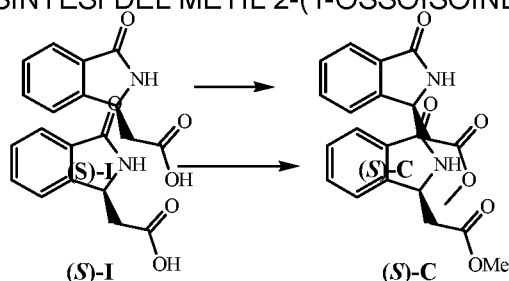


Si sospendono 120 mg (0.46 mmol) di (S)-**A** dimetil 2-(1-ossoisoindolin-3-il)malonato con purezza enantiomerica del 95% in HCl 6N (2 mL) e si tiene la reazione a riflusso per 30 minuti. Si estrae per tre volte con acetato di etile. Si anidrifca su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e si filtra su ovatta. Si porta al rotavapor, recuperando (S)-**I** come un solido biancastro del peso di 86 mg, purificato mediante cromatografia su gel di silice, impiegando come

eluente Acetato di Etile. Resa:88% (77 mg). P.f.170°-171°C. ESI (m/z): 192 [M + H<sup>+</sup>]. [α]<sub>D</sub>= -21 (c 1.0, MeOH). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.76 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 172.6, 171.2, 146.8, 131.9, 131.3, 128.1, 122.9, 122.6, 53.4, 38.3. Analisi elementare per C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. Calcolato: C, 62.82; H, 4.74; N, 7.33. Trovato: C, 62.62; H, 4.54; N, 6.99. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati dopo derivatizzazione nel metilestere secondo la procedura descritta nell'esempio 4 o nelle ammidi secondo la procedura descritta negli esempi 12 e 13.

#### ESEMPIO 4

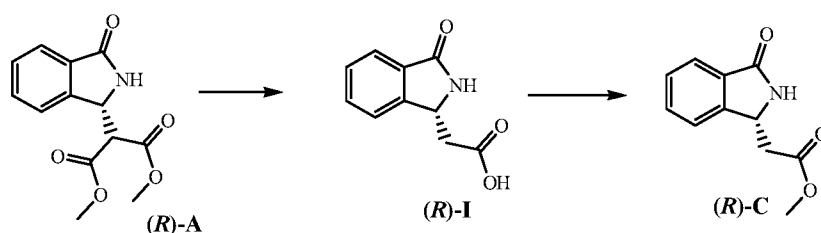
##### SINTESI DEL METIL 2-(1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACETATO (S)-C



Si realizzano due esperimenti separatamente solubilizzando 35 mg (0.18 mmol) di monoacido (S)-I, ottenuti da esempio 2 o da esempio 3, e 32 mg di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.23 mmol) in DMF (1 mL) e si aggiungono dopo 20 minuti 18 μL di iodometano, lasciando la reazione in agitazione tutta la notte. Si allontana il solvente al rotavapor e si purifica mediante cromatografia su gel di silice impiegando acetato di etile, recuperando un solido bianco. Resa: 98% (35 mg). P.f. 145.6–147.7 °C; [α]<sub>D</sub>= -9.4 e -9.7 rispettivamente (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). MS (ESI): m/z = 206 [M + H<sup>+</sup>]. Analisi elementare per C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: Calcolato C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Trovato: C, 64.52; H, 5.30; N, 6.68. I dati spettroscopici sono in accordo con quanto riportato in letteratura per i composti racemici (More et al., *Synthesis*, **2011**, 3027). Gli eccessi enantiomerici per entrambi i campioni del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3, esano-i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min, λ= 254 nm t= 16.1 min e 20.3 min) per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 5

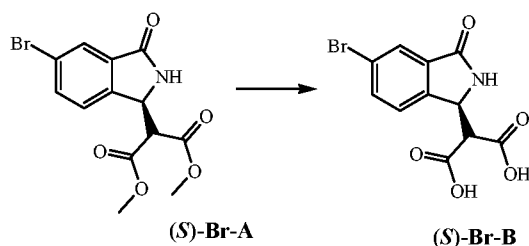
### SINTESI DEL METIL 2-(1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACETATO (*R*)-C



Si sospendono 60 mg (0.228 mmol) di (*R*)-A dimetil 2-(1-ossoisoindolin-3-il)malonato con purezza enantiomerica del 95% in HCl 6N (1 mL) e si tiene la reazione a riflusso per 30 minuti. Si estrae per tre volte con acetato di etile. Si anidrifca su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e si filtra su ovatta. Si porta al rotavapor, recuperando (*R*)-I come un solido bianco del peso di 43 mg, purificato mediante cromatografia su gel di silice, impiegando come eluente Acetato di Etile. Resa: 83% (36 mg). M.p171°-172°C. ESI (m/z): 192[M + H<sup>+</sup>].[α]<sub>D</sub>= +21 (c 1.0, MeOH). Successivamente 32 mg (0.16 mmol) di monoacido (*R*)-I, e 32 mg di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.23 mmol) in DMF (1 mL) e si aggiungono dopo 20 minuti 18μL di iodometano, lasciando la reazione in agitazione tutta la notte. Si allontana il solvente al rotavapor e si purifica mediante cromatografia su gel di silice impiegando acetato di etile, recuperando un solido bianco. Yield: 98% (31mg), mp 146.6–148.7 °C; [α]<sub>D</sub>= +10. I dati spettroscopici sono in accordo con quanto riportato in letteratura per i composti racemici (More et al., *Synthesis*, **2011**, 3027). Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3 esano-i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min, λ= 254 nm t= 16.1 min e 20.3 min) per confronto con lo standard racemico.

### ESEMPIO 6

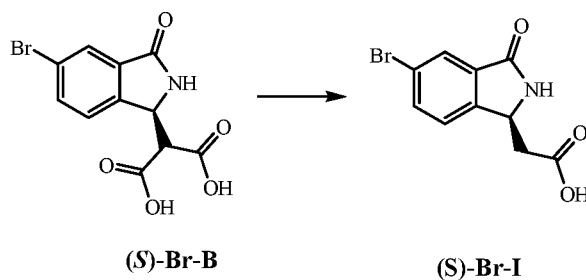
### SINTESI DEL 2-(6-BROMO-1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACIDO MALONICO (*S*)-Br-B



Analogamente viene sintetizzato il derivato a partire dall'isoindolinone **(S)-Br-A** con ee 96%, secondo la procedura descritta nell'esempio 1. Si solubilizzano 160 mg del composto **(S)-Br-A** dimetil 2-(6-bromo-1-ossoisoindolin-3-il)malonato (0.46 mmol) in 3.6 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9/1) e si aggiungono 2.6 mL di  $\text{NaOH}$  2M in MeOH. Si lascia la reazione sotto agitazione elettromagnetica, a temperatura ambiente tutta la notte. Si allontana il solvente al rotavapor e si acidifica con  $\text{HCl}$  2M fino a  $\text{pH}=2$ . Si estrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  per tre volte, si anidrifca su solfato di sodio anidro, si filtra, si porta a secco al rotavapor recuperando un solido ceroso bianco del peso di 130 mg. Resa: 91%. ESI (m/z): 313  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .  $[\alpha]_D^{25} = -41$  (c 1.0, MeOH). Analisi elementare per  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_5$ . Calcolato: C, 42.06; H, 2.57; N, 4.46. trovato: C, 42.25; H, 2.24; N, 4.12.  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.72 (d, 1H,  $J = 6.87$  Hz), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H) 5.21 (d, 1H,  $J = 8.55$  Hz) 3.68 (d, 1H,  $J = 8.55$  Hz).  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  172.6, 172.4, 171.2, 146.8, 131.9, 131.3, 128.1, 122.9, 122.6, 53.4, 52.4. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati dopo derivatizzazione nel metilestere secondo la procedura descritta nell'esempio 9.

#### ESEMPIO 7

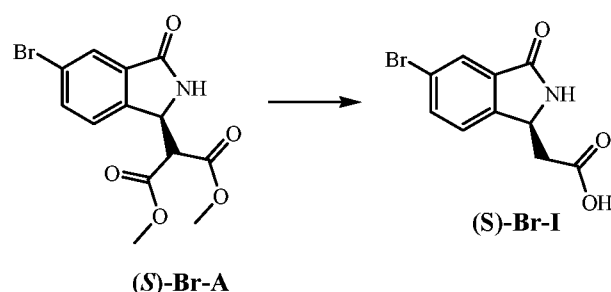
#### SINTESI DEL 2-(6-BROMO-1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACIDO ACETICO **(S)-Br-I**



Secondo la procedura riportata nell'esempio 2, si sospendono 120 mg (0.38 mmol) del diacido (S)-Br-B con ee 96% in HCl 6M (1.6 mL) e si tiene a riflusso per 30 minuti. Si estrae per tre volte con acetato di etile, si anidrifca su solfato di sodio anidro, si filtra, si porta a secco al rotavapor recuperando (S)-Br-I come un solido bianco avorio del peso di 90 mg. Resa: 88%. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati dopo derivatizzazione nel metilestere secondo la procedura descritta nell'esempio 9.

#### ESEMPIO 8

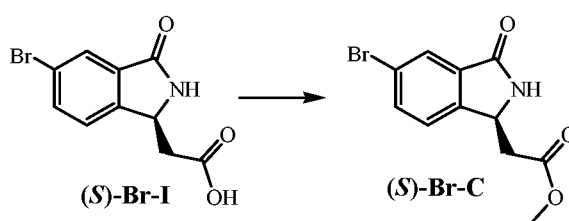
#### SINTESI DEL 2-(6-BROMO-1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACIDO ACETICO (S)-Br-I



Secondo la procedura riportata nell'esempio 3, si sospendono 100 mg (0.292 mmol) di (S)-Br A dimetil 2-(6-bromo-1-ossoisoindolin-3-il)malonato con ee 96% in HCl 6N (1.6 mL) e si tiene la reazione a riflusso per 45 minuti. Si estrae per tre volte con acetato di etile. Si anidrifca su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e si filtra su ovatta. Si porta al rotavapor, recuperando un solido bianco del peso di 70 mg, purificato mediante cromatografia su gel di silice, impiegando come eluente Acetato di Etile. Resa:89%. P.f. 174°-175°C. ESI (m/z): 270 [M + H<sup>+</sup>]. [α]<sub>D</sub>= -34 (c 1.0, MeOH). Analisi elementare per C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>3</sub>. Calcolato: C, 44.47; H, 2.99; N, 5.19. Trovato: C, 44.32; H, 3.24; N, 4.98. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J =7.95 Hz), 7.54 (d, 1H, J=12 Hz), 5.20-5.18 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (60 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ172.6, 171.1, 146.1, 135.0, 126.2, 125.6, 124.9, 122.2, 53.5, 38.2. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinate dopo derivatizzazione nel metilestere secondo la procedura descritta nell'esempio 9.

#### ESEMPIO 9

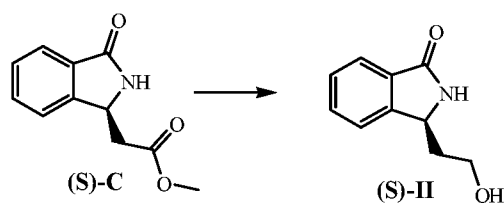
#### SINTESI DEL METIL 2-(6-BROMO-1-OSSOISOINDOLIN-3-IL) ACETATO (S)-Br-C



Secondo la procedura riportata nell'esempio 4, si realizzano due esperimenti separatamente solubilizzando 30 mg (0.11mmol) di monoacido (S)-Br-I (ottenuti da esempio 7 o da esempio 8) e 22 mg di  $K_2CO_3$  (0.16 mmol) in DMF (1 mL) e si aggiungono dopo 20 minuti 15  $\mu$ L di iodometano, lasciando la reazione in agitazione tutta la notte. Si allontana il solvente al rotavapor e si purifica mediante cromatografia su gel di silice impiegando acetato di etile, recuperando un solido bianco del peso di 28 mg. Resa: 90%. P.f. 123-124 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +1.6$  (c 1.6,  $CHCl_3$ ). MS (ESI):  $m/z = 283$   $[M + H]^+$ .  $^1H$ NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.70-7.54 (m 2H), 4.89 (d, 1H,  $J=10$  Hz), 3.77 (s, 3H), 2.99 (d, 1H,  $J=10$  Hz), 2.51-2.41 (m, 1H).  $^{13}C$ NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.3, 168.5, 144.2, 135.0, 132.1, 131.9, 127.3, 123.8, 53.1, 52.6, 38.9. Analisi elementare per  $C_{11}H_{10}BrNO_3$ : Calcolato C, 46.50; H, 3.55; N, 4.93. Trovato: C, 46.52; H, 3.30; N, 4.68. Gli eccessi enantiomerici per entrambi i campioni risultati essere del 96% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3, esano-*i*-PrOH8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm  $t = 16.9$  min e 24.0 min, per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 10

#### SINTESI DEL 3-(2-IDROSSIETIL)ISOINDOLIN-1-ONE (S)-II

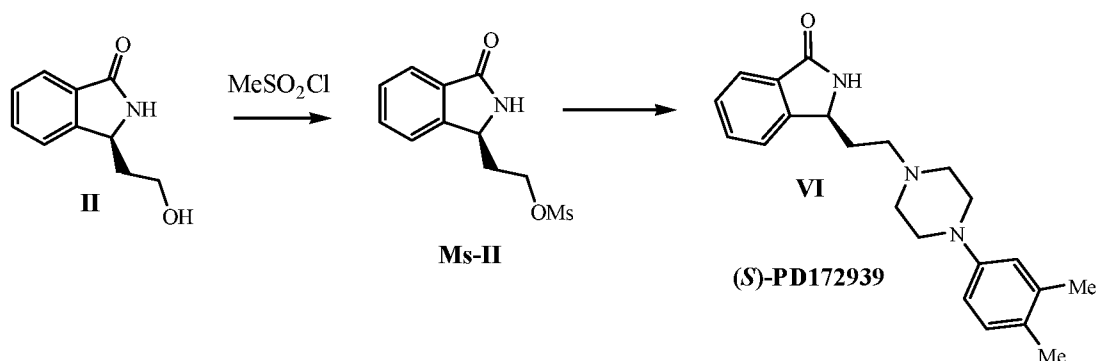


Una soluzione del metilestere (S)-C (60 mg, 0.292 mmol) in THF (1 mL) distillato di fresco viene tenuta sottoagitazione elettromagnetica in atmosfera di azoto. Lentamente viene fatta gocciolare una soluzione diluibile di idruro di litio  $LiBH_4$ , 2M in THF (0.19 mL,

0.380 mmol) e la miscela viene tenuta sottoagitazione per 1h. Si allontana il solvente al rotavapor e si purifica su gel di silice (Acetato di etile/Metanolo 95/5) recuperando un olio giallo del peso di 44 mg. Resa: 86%.  $[\alpha]_D^{25} = -9.6$  (c 0.25,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI (m/z): 178 [M + H<sup>+</sup>]. H, 4.34; N, 6.93. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.57-7.43 (m, 3H), 4.75 (d app, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 3.997-3.93 (m, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.73 (m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 147.7, 132.1, 131.9, 128.4, 124.1, 122.6, 61.0, 56.2, 37.2. Analisi elementare per  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Calcolato: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90. trovato: C, 67.48; H, 6.46; N, 7.87. Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IE3, esano-i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm t=30.4 min e 34.4 min., per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 11

#### SINTESI DEL DERIVATO (S)-PD172939



#### STEP 1: 2-(1-OSSOISOINDOLIN-3-IL)ETIL METANSOLFONATO MS-II

Ad una soluzione di alcool **II** (80 mg, 0.45mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (72 mg, 0.72 mmol, 96  $\mu\text{L}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  viene aggiunto lentamente il metansolfonil cloruro (64 mg, 0.56 mmol, 48  $\mu\text{L}$ ) e la miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione elettromagnetica per 2h a temperature ambiente e sotto corrente di azoto. Il solvente viene allontanato a pressione ridotta e il residuo purificato su gel di silice (etil acetato) per dare un solido bianco. Resa: 88% (105 mg). P.f. 131-133 °C. ee 95%.  $[\alpha]_D^{25} = -33.6$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI (m/z) : 256 [M + H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.51-

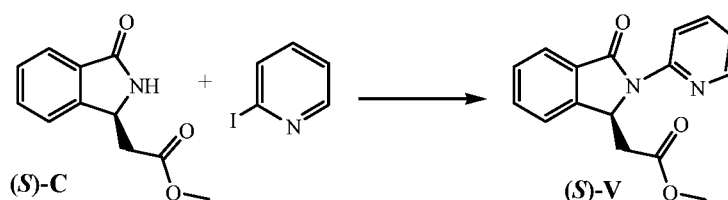
7.47 (m, 3H), 4.83 (br s 1H), 4.42-4.41 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.00-1.97 (m 1H). <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 146.4, 132.3, 128.6, 124.0, 122.5, 66.6, 53.6, 37.4, 34.2. Analisi elementare per C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S. Calcolato: C, 51.75; H, 5.13; N, 5.49. Trovato: C, 51.58; H, 5.36; N, 5.67.

**STEP 2: 3-(2-(4-(3,4-DIMETILFENIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)ISOINDOLIN-1-ONE (S)-PD 172938 VI.**

Sotto corrente di azoto ad una soluzione di mesilato Ms-II (60 mg, 0.23mmol) e Et<sub>3</sub>N (72 mg, 0.72 mmol, 96 μL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> viene aggiunta la 1-(3,4 dimetilfenil)piperazina (53 mg, 0.28mmol) e la miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione elettromagnetica a temperatura di 50 °C per tutta la notte. Il solvente viene allontanato a pressione ridotta e il residuo purificato su gel di silice (Etil acetato/Metanolo 90/10) per dare un solido bianco ceroso. Resa: 83% (105 mg). ee 95%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>). ESI (m/z) : 350 [M + H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.75-6.68 (m, 1H + NH), 4.63 (d app, 1H, J = 9.3 Hz), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.75-2.54 (m, 6H), 2.23-2.18 (s + m, 7H), 1.80-1.72 (m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 170.3, 149.5, 149.4, 147.5, 137.1, 132.0, 131.7, 130.2, 128.3, 123.8, 122.3, 118.3, 114.0, 57.1, 56.5, 53.4, 49.8, 31.3, 20.2, 18.8. Analisi elementare per C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Calcolato: C, 75.61; H, 7.79; N, 12.02. Trovato: C, 75.48; H, 7.46; N, 11.87.

**ESEMPIO 12**

**METIL 2-[1-OSSO-2-(PIRIDIN-2-IL)-ISOINDOLIN-3-IL]ACETATO (S)-V**

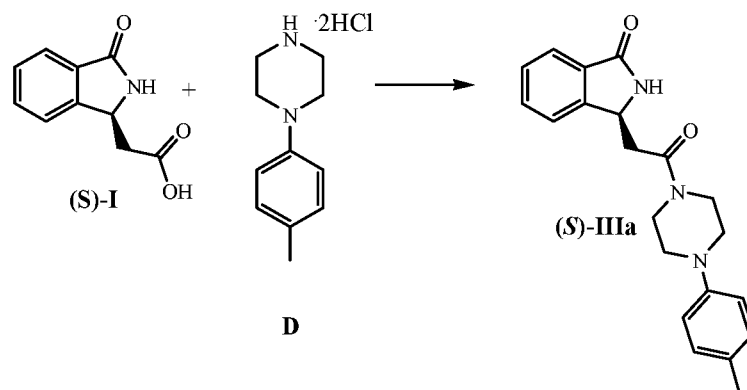


In un tubo di Schlenk tube vengono posti Cul (7 mg, 0.04mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (74 mg, 0.35 mmol) ed effettuati tre cicli vuoto-azoto. In atmosfera di azoto vengono aggiunti nell'ordine la *N,N*-dimetiletilenediammina (6 mg, 8.5 μl, 0.07 mmol), la 2-iodo-piridina

(42 mg, 22  $\mu$ l, 0.21 mmol) e l'estere chirale (S)-C (36 mg, 0.18 mmol) sciolto in diossano (2 mL). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione elettromagnetica a 80 °C per 24 h. La sospensione di color marroncino ottenuta, viene raffreddata a temperatura ambiente e dopo rimozione del solvente, purificata mediante cromatografia su gel di silice (Acetato 7/Esano 3), recuperando un solido bianco del peso di 40 mg. Resa: 80%.  $[\alpha]_D^{25} + 4.6$  (c 1.6,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI (m/z): 283[M + H<sup>+</sup>]. Analisi elementare per  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Calcolato: C, 68.07; H, 5.00; N, 9.92. Trovato: C, 68.38; H, 5.16; N, 9.87. I dati spettroscopici sono in accordo con quanto riportato in letteratura per la miscela racemica (Petronzi et al., *Eur JOC*, **2012**, 5357). Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3 column, esano-i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm t=12.4 min e 13.4 min., per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 13

#### 3-(2-OSSO-2-(4-(4-METILFENIL)PIPERAZINA-1-IL)ETIL) ISOINDOLIN-1-ONE (S)-IIIa

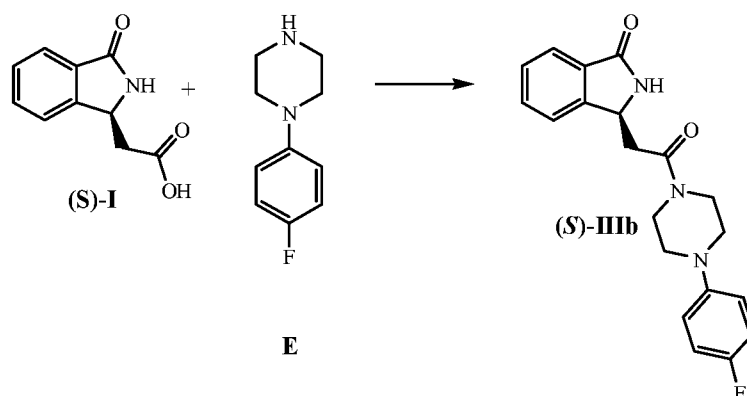


Una soluzione contenente il monoacido (S)-I (60 mg, 0.32mmol), la 1-tolilpiperazina di-cloridrato D (80mg, 0.32mmol), la *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N*-etilcarbodiimide clori-drato (60 mg, 0.32mmol), il 1-idrossibenzotriazolo (42 mg, 0.32mmol) e la trietilammi-na (110 mg, 152  $\mu$ l, 1.1 mmol) in tetraidrofurano (4 ml) viene tenuta sottoagitazione elettromagnetica a 25 °C per 16h. La miscela di reazione viene concentrata sotto pres-sione e il residuo ripreso con cloroformio viene lavato con acqua, seccato su sodio sol-fato anidro e purificato mediante cromatografia su gel di silice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95/5). Olio giallo. Resa: 88% (96 mg).  $[\alpha]_D^{25} -57$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ESI): *m/z* 350 [M +

$^1\text{H}$ NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06 (d, 1H,  $J = 7$  Hz) 7.76-7.61 (m, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.27 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz) 7.02 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz) 5.24 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.3, 168.8, 148.7, 146.6, 132.2, 132.1, 130.7, 130.0, 128.8, 124.3, 122.5, 117.3, 53.6, 50.4, 50.1, 45.5, 41.9, 39.1, 20.6. Analisi elementare per  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ . Calcolato: C, 72.18; H, 6.63; N, 12.03. Trovato: C, 71.97; H, 6.42; N, 11.73. Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IE3, esano-*i*-PrOH 8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm  $t = 33.4$  min e 37.5 min, per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 14

#### 3-(2-OSSO-2-(4-(4-FLUOROFENIL)PIPERAZINA-1-IL)ETIL) ISOINDOLIN-1-ONE (S)-IIIb

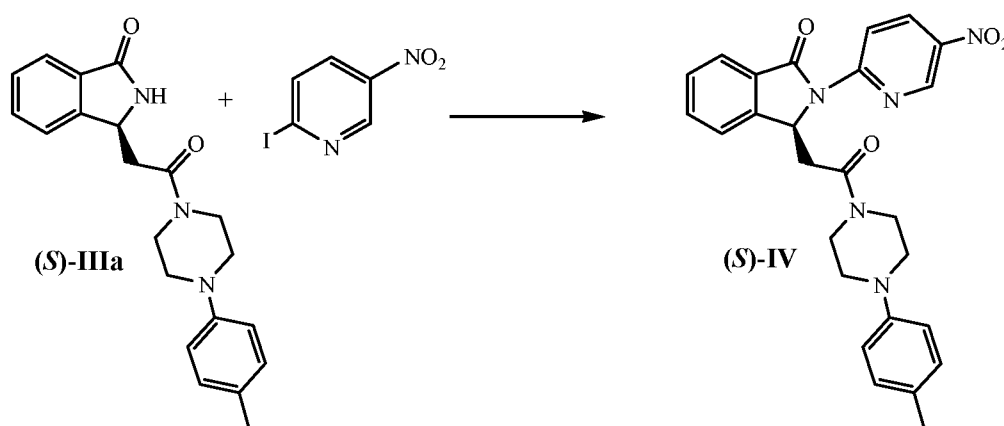


In accordo alla procedura riportata nell'esempio 12, una soluzione contenente il monoacido (S)-I (60 mg, 0.32mmol), la 1-fluoropiperazina E (56 mg, 0.32mmol), la *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N*-etilcarbodiimide cloridrato (60 mg, 0.32mmol), il 1-idrossibenzotriazolo (42 mg, 0.32mmol) e la trietilammina (96 $\mu$ l, 0.70 mmol) in tetraidrofurano (4 ml) viene tenuta sottoagitazione elettromagnetica a 25 °C per 16 h. La miscela di reazione viene concentrata sotto pressione e il residuo ripreso con cloroformio viene lavato con acqua, seccato su sodio solfato anidro e purificato mediante cromatografia su gel di silice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95/5). Olio giallo. Resa: 86% (96 mg).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). MS(ESI):  $m/z = 376$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$  Calcolato C, 67.97; H, 5.70; N, 11.89. Trovato C, 67.85; H, 5.60; N, 11.80. I dati spettroscopici sono in accordo con

quanto riportato in letteratura per il composto racemico (Petronzi et al., *Eur JOC*, **2012**, 5357). Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3 column, esano-i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm t = 40.0 min e 45.9 min., per confronto con lo standard racemico.

#### ESEMPIO 15

2-(5-NITROPIRIDIN-2-IL)-3-(2-OSSO-2-(4-(4-METILFENIL)IPERAZIN-1-IL)ETIL)ISOINDOLIN-1-ONE (S)-IV

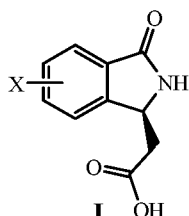


In accordo alla procedura riportata nell'esempio10, in un tubo di Schlenk tube vengono posti CuI (6.6 mg, 0.035mmol) e  $K_3PO_4$  (74 mg, 0.35mmol) ed effettuati tre cicli vuoto-azoto. In atmosfera di azoto vengono aggiunti nell'ordine la *N,N*-dimetiletilenediammina (6 mg, 8  $\mu$ l, 0.070mmol), la 2-iodo-5-nitropiridina (54 mg, 0.21 mmol) e l'ammide (S)-IIIa (64 mg, 0.18 mmol) sciolti in diossano (2 mL). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione elettromagnetica a 80°C per 24 h. La sospensione di color marroncino ottenuta, viene raffreddata a temperatura ambiente e dopo rimozione del solvente, purificato mediante cromatografia su gel di silice (Acetato 3/Esano 7), recuperando un solido giallo del peso di 70 mg. Resa: 84%.  $[\alpha]_D^{25} = +45$  (c 0.1,  $CHCl_3$ ). P.f. 188°-189°C. MS (ESI):  $m/z = 472.51$   $[M + H^+]$ .  $^1H$ NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 8.53 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 7.77-7.50 (m, 4H), 7.07 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6.81 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6.17 (d, 1H  $J = 9.55$  Hz), 3.85-3.84 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 3H), 3.16-3.00 (m, 4H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).  $^{13}C$ NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.3, 168.2, 155.0, 148.8, 146.2, 144.6, 140.2, 134.2, 133.6,

130.6, 130.0, 129.2, 124.8, 124.3, 117.2, 114.3, 57.9, 50.4, 50.2, 45.7, 42.0, 37.5, 20.6. Analisi elementare per  $C_{26}H_{25}N_5O_4$ . Calcolato: C, 66.23; H, 5.34; N, 14.85. Trovato: C, 65.91; H, 5.19; N, 14.83. Gli eccessi enantiomerici risultati essere del 95% sono stati determinati mediante la colonna su fase chirale Chiralpack IA3 column, esano/i-PrOH 8/2, 0.6 mL/min,  $\lambda = 254$  nm  $t = 30.02$  min e 35.8 min, per confronto con lo standard racemico.

### Rivendicazioni

1. Composto di formula generale I o suoi sali con purezza enantiomerica  $ee > 90\%$

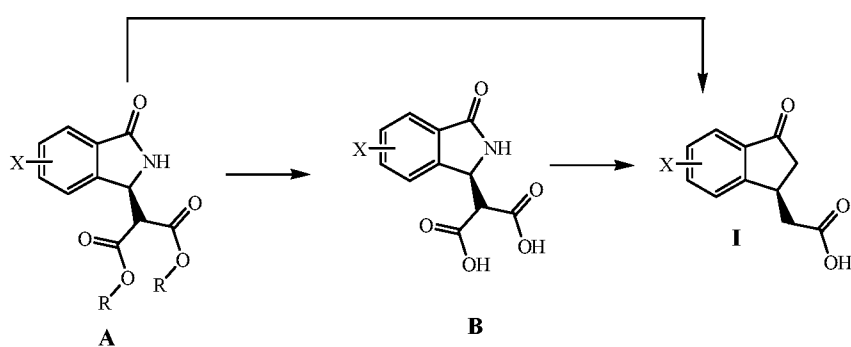


in cui

l'anello aromatico isoindolinonico può essere mono- o polisostituito con un gruppo **X** che indica idrogeno, alogeno, un gruppo  $C_1-C_{10}$  alchilico o un  $C_1-C_{10}$  alcossi, nitro, fenile;

ottenibile da un procedimento di decarbossilazione in ambiente acido a temperatura  $>95^\circ\text{C}$  per tempi inferiori ai 30 minuti del composto di Formula **A** o del diacido **B** entrambi in purezza enantiomerica  $ee > 90\%$ ,

in cui **R** indica un gruppo alchilico  $C_1-C_{10}$  secondo lo schema S1 seguente:



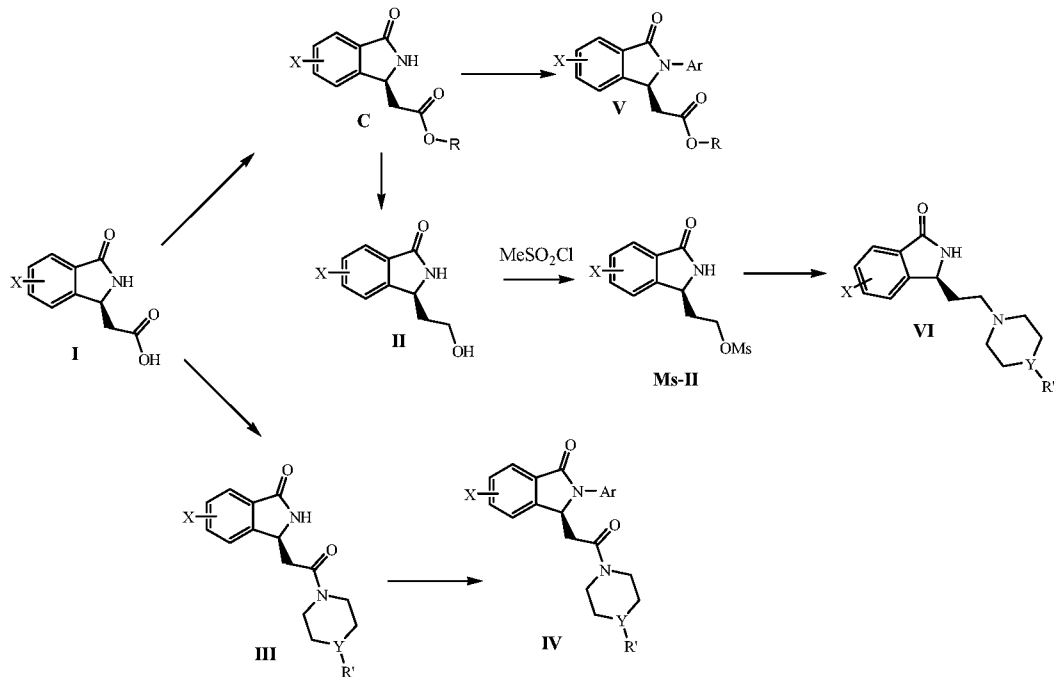
#### **Schema S1**

2. Procedimento per la produzione di composti di Formula C

in cui **R** e **X** hanno il significato indicato nella rivendicazione 1

comprendente una reazione di esterificazione del composto di Formula I, realizzata con alogenuri alchilici primari in presenza di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  secondo lo Schema S2.

3. Composto di Formula C ottenibile dal procedimento secondo la rivendicazione 2.
4. Procedimento per la produzione di composti di formula II con rese > 85% e con purezza enantiomerica > 90% comprendente una reazione di riduzione del composto di Formula C secondo lo Schema S2.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, in cui detta reazione di riduzione viene condotta utilizzando LiBH<sub>4</sub> (litioboroidruro).
6. Composti di Formula II ottenibili dal procedimento quale rivendicato in almeno una delle rivendicazioni 4 o 5.
7. Procedimento per la produzione di composti di formula III con purezza enantiomerica ee > 90% e resa > 85% comprendente l'ammidazione del composto di Formula I con purezza enantiomerica (ee) > 90% con ammine secondarie cicliche come piperazine, morfoline, piperidine, realizzata in presenza di *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N*-etilcarbodiimmide  
in cui X ha il significato indicato nella rivendicazione 1, Y rappresenta CH<sub>2</sub>, O oppure N e R' un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alchilico, aloalchilico, aromatico o eteroaromatico a 6 o 10 atomi nell'anello, gli anelli aromatici o eteroaromatici potendo essere non-sostituiti o sostituiti con alogeni, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcossi, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alchile oppure C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aloalchile secondo lo Schema S2.



**Schema S2**

8. Composti di Formula **III** ottenibili dal procedimento secondo la rivendicazione 7.
9. Procedimento per la produzione di composti di Formula **IV** con purezza enantiomerica  $ee > 90\%$  e resa  $> 85\%$  comprendente una reazione di arilazione di composti di Formula **III** con alogenuri arilici di Formula  $\text{ArX}$ , in presenza di  $\text{CuI}$  come catalizzatore,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  e  $N,N$ -dimetiletilenediammina in diossano a  $T > 75^\circ\text{C}$ , in cui  $\text{Ar}$  è un gruppo aromatico o eteroaromatico, con 6 o 10 atomi di anello, non sostituito o sostituito, con alogeni, un gruppo nitro, un alchile  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , un  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alochile, un  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alcoosi.
10. Composti di Formula **IV** ottenibili dal procedimento secondo la rivendicazione 9.
11. Procedimento per la produzione di composti di Formula **V** comprendente una reazione di arilazione di composti di Formula **C** con alogenuri arilici di Formula  $\text{ArX}$ , in presenza di  $\text{CuI}$  come catalizzatore,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  e  $N,N$ -dimetiletilenediammina in diossano a  $T > 75^\circ\text{C}$ , in cui  $\text{Ar}$  è un gruppo aromatico o eteroaromatico, con 6 o 10 atomi di anello, non sostituito o sostituito, con alogeni, un gruppo nitro, un alchile  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , un  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alochile, un  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alcoosi.
12. Composti di formula **V** ottenibili dal procedimento quale rivendicato nella rivendicazione 11.

13. Procedimento per la produzione di composti di Formula **VI** con purezza enantiomerica (ee) > 90% e resa > 85%, comprendente la reazione di composti di Formula **II** con metansolfonil cloruro (MeSO<sub>2</sub>Cl) in presenza di trietilammina e successiva reazione dei composti ottenuti **Ms-II** con ammine secondarie come piperazine, pirrolidine, piperidine realizzata a 50°C in condizioni anidre in cui Y ed R' hanno il significato indicato nella rivendicazione 7.
14. Composti di Formula **VI** ottenibile dal procedimento rivendicato nella rivendicazione 13 con eccezione del composto (S)-PD172939
15. Composto di formula **I** per uso come medicamento.
16. Uso del composto di formula **I** nella sintesi di composti di Formula **III** e **C**.
17. Uso dei composti di formula **III** e **C** nella sintesi di composti **II**, **IV**, **V**.
18. Uso dei composti di formula **II** nella sintesi di composti **VI**.