



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102011901993169
Data Deposito	03/11/2011
Data Pubblicazione	03/05/2013

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSTI FARMACEUTICI.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal TITOLO

“COMPOSTI FARMACEUTICI”

della ditta DAC srl

di nazionalità Italiana con sede in Milano,

5 via Giovannino De' Grassi, 11

inventori designati: Raffaella Amici, Andrea Colombo, Stephen Martin Courtney, Ciro Mercurio,
Christian Aldo Georges Napoleon Montalbetti, Annalisa Mortoni, Mario Varasi

** **

DESCRIZIONE

10 SETTORE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a nuovi composti inibitori di Hsp90 e all'uso di tali composti in medicina, in particolare per il trattamento di malattie o stati mediati da un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90 quali malattie proliferative, per esempio cancro, infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori. L'invenzione si riferisce inoltre alla
15 preparazione di tali composti come pure alle composizioni farmaceutiche che li contengono. In particolare, l'invenzione si riferisce a 2-ammino-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossime e loro stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili.

ANTEFATTO DELL'INVENZIONE

Heat shock protein 90 (Hsp90) è un chaperone molecolare ATP-dipendente coinvolto nella
20 maturazione conformazionale di numerose proteine clienti coinvolte in varie funzioni cellulari. Inoltre, Hsp90 svolge un ruolo chiave nella risposta da stress e nella protezione della cellula contro gli effetti della mutazione (A. Kamal e al. *Nature* 2003, 425, 407-410).

La proteina Hsp90 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.200900011/full>) è composta da tre diversi domini (Pearl L.H. e al. *Adv. Protein Chem.* 2001, 54, 157-186): il dominio C-terminale, che ha un ruolo nel processo di omodimerizzazione, il dominio centrale che è coinvolto nel ciclo dell'ATPasi e nel legame con il co-chaperone e con le proteine clienti, e infine, il

5 dominio N-terminale del legame ATP (Chaudhury e al. *ChemMedChem* 2006, 1, 1331-1340).

La funzione di Hsp90 è regolata da una tasca nella regione N-terminale della proteina che lega ed idrolizza l'ATP (Richter K.e al. *J Cell Physiol.* 2001, 188 (3), 281-90). L'occupazione di questa tasca con leganti ad alta affinità impedisce alle proteine clienti Hsp90 il raggiungimento della loro completa conformazione funzionale.

10 Le proteine clienti di Hsp90 sono principalmente chinasi, recettori steroidei, fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo dei tumori e proteine oncogene mutate, necessari al fenotipo modificato. Esempi includono Her2, Raf-1, Akt, Cdk4, cMet, mutante p53, ER, AR, mutante BRAF, Bcr-Abl, Flt- 3, Polo-1 chinase, HIF-1 alpha e hTERT (*Trends Mol. Med.* 2004, 10, 283-290; *Trends Mol. Med.* 2002, 8, S55-S61; *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002, 2, 3-24).

15 Inoltre, espressione elevata di Hsp90 è stata documentata in diversi tipi di tumore così come una correlazione fra l'espressione alta di Hsp90 e la prognosi sfavorevole (Becker B e al. *Experimental Dermatology* 2004, 13, 27-32; Pick E. e al. *Cancer Res.* 2007, 67(7), 2932-7; Zagouri F. e al. *BMC Cancer* 2008, 8, 312; Li C.F. e al. *Clin Cancer Res* 2008, 14, 7822-7831; Flandrin P e al. *Cell Stress and Chaperones* 2008, 13, 357-364; Wu X. e al. *British Journal of Cancer* 2009, 100, 334-43; Diehl MC. e al. *Cancer Biol Ther.* 2009, 8(20), 1952-6; Kang G.H. e al. *Histopathology* 2010, 56, 694-701).

20

Hsp90 è un target emergente nel trattamento del cancro, a causa del suo ruolo fondamentale nella regolazione di proteine chiave nei processi di crescita, sopravvivenza e differenziazione cellulare

(Whitesell L e al. *Nat Rev Cancer*. 2005, 5(10), 761-72; Trepel J. e al. *Nature Reviews Cancer* 2010, 10, 537-549).

Il coinvolgimento di Hsp90 in diversi processi cellulari quali trasduzione del segnale in cui siano interessati ormoni steroidei, monossido di azoto e calcio, “protein trafficking”, immunità innata, contrazione muscolare e motilità cellulare, infezioni virali ecc. (Taipale M. e al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2010, 11, 515-528) apre la possibilità dell'uso medico degli inibitori Hsp90 nel trattamento di infezioni virali e da funghi, stati infiammatori e malattie neurodegenerative (Solti D.B. e al. *Drug Discovery Today* 2008, 13 (1-2) 38-43).

La seguente selezione di riferimenti (non esauriente) dimostra fortemente il coinvolgimento ed il ruolo importante di Hsp90 in diverse patologie e il potenziale beneficio della sua inibizione:

1. cancro [Isaacs JS e al. *Cancer Cell* 2003, (3), 213-7; Bagatell R. e al. *Mol Cancer Ther.* 2004, (8), 1021-30; Bauer S. e al. *Cancer Res* 2006, 66, 9153-61; Peng C. e al. *Cell Cycle* 2007, 6, 2227-31; Whitesell L. e al. *Nat Rev Cancer*. 2005, (10), 761-72; Rodina A. e al. *Nat Chem Biol* 2007, 3, 498-507; Shimamura, T. e al. *Cancer Res.* 2008, 68, 5827-5838; Banerji U. *Clin Cancer Res.* 2009, 15(1), 9-14; D Mahalingam e al. *British Journal of Cancer* 2009, 100, 1523-1529; Caldas-Lopes, E. e al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009, 106, 8368-8373; Porter J.R. e al., *Current Opinion in Chemical Biology* 2010, 14 (3), 412-420; Richardson P.G. e al. *Br. J. Haematol.* 2011, 152(4), 367-79)];

2. malattie neurodegenerative [Dou F. e al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100, 721-726; Waza M. e al. *Nat. Med.* 2005, 11, 1088-1095; Dickey C.A. e al. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 648-658; Lou W. e al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104, 9511-9516; Luo W. e al. *Molecular Neurodegeneration* 2010, 5, 24-32];

3. stati infiammatori [Dello Russo C. e al. *J. Neurochem.* 2006, 99, 1351-1362; Poulaki V. e al. *FASEB J.* 2007, 21, 2113-2123; Rice J. W. e al. *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 3765-3775; Yun J. e al. *J. Immunol.* 2011, 186, 563-575];

4. infezioni virali e da funghi [Cowen L.E. e al. *Science* 2005, 309, 2185-2189; Chase G. e al. *Virology* 2008, 377 431-439; Cowen L.E. e al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106(8), 2818-2823].

Negli ultimi anni sono stati trovati inibitori specifici di Hsp90, appartenenti a diverse classi chimiche, quali benzochinoni ansamicine (p. es. derivati della geldanamicina), derivati del radicicolo, inibitori aventi un templatò purinico, diidrossifenilpirazoli e piccoli peptidi (Porter J. R. e al., *Curr Opin in Chemical Biology* 2010, 14, (3), 412-420; Gao Z. e al. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2010, 13(2), 193-202).

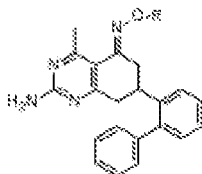
Diversi inibitori Hsp90 sono stati attualmente testati sull'uomo in test clinici multipli, e sono state riportate le prime evidenze di risposte cliniche (Modi S. e al. *J Clin Oncol.* 2007, 25(34), 5410-7; Banerji U. *Clin Cancer Res.* 2009, 15(1), 9-14; Trepel e al. *Nature Reviews Cancer* 2010, 10, 537-549; Sequist L.V. e al. *J Clin Oncol.* 2010, 28(33), 4953-60; Richardson P.G. e al. *Br J Haematol.* 2010, 150(4), 428-37; Richardson P.G. e al. *Br J Haematol.* 2010, 150(4), 438-45; Lancet J.E. e al. *Leukemia* 2010, 24(4), 699-705; Modi S. e al. *Clin Cancer Res.* 2011, 17(15), 5132-9).

Tuttavia, durante questi trials sono emersi problemi riguardanti scarsa solubilità e caratteristiche farmacocinetiche, come pure profili di tossicità particolari. È quindi desiderabile identificare nuovi inibitori con caratteristiche migliori.

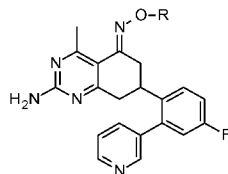
WO 2006113498 e WO 2007041362 descrivono rispettivamente composti 2-aminochinazolin-5-one e 2-amino-7,8-diidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-one quali inibitori di Hsp90.

WO 2009097578 si riferisce a derivati O-alcil ossime di 2-amino-7,8-diidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-one quali inibitori di Hsp90, utili per il trattamento e la prevenzione di malattie quali cancro, infiammazione, malattie infiammatorie intestinali, psoriasi, artrite, e rigetto da trapianto. Nonostante questi sviluppi, c'è ancora bisogno di composti efficaci per tali malattie.

- 5 WO 2008142720, a nome del presente titolare, descrive ossime derivati di 2-ammino-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one quali inibitori di Hsp90 comprendenti 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossime



- in cui R è (C₄)eterocicilil(C₂-C₃)alchile. In questa domanda di brevetto, le ossime derivati di 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one di formula generale
- 10

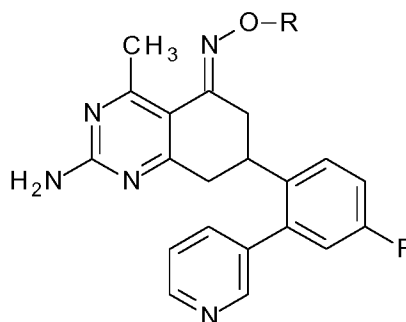


in cui R è C₃-C₅ eterocicilile or (C₃-C₅)eterocicilil(C₁-C₅)alchile non sono state descritte.

- Ora, abbiamo trovato che composti di formula generale (I), descritti sotto, sono inibitori di Hsp90 estremamente potenti con attività migliorata e sono utili in terapia per il trattamento di malattie proliferative, preferibilmente cancro, infezioni virali e da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori.
- 15

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

- Pertanto, un primo aspetto della presente invenzione fornisce composti dotati di una potente attività inibitoria di Hsp90 e di una migliorata attività cellulare di formula generale (I) o un loro stereoisomero, tautomero, polimorfo, idrato, solvato o sale farmaceuticamente accettabile:
- 20



(I)

in cui:

R è idrogeno o A-B;

5 A è un legame o C₁-C₅ alchilene;

B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile, in cui C₃-C₅ eterociclile e C₆-C₈ eterobiciclile possono essere facoltativamente sostituiti da uno o due sostituenti scelti tra alogeno; C₁-C₅ alchile facoltativamente sostituito da arile; -C(O)R₁; -SO₂R₂ o -C(O)NR₃R₄;

R₁, R₂, R₃ e R₄ sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₅ alchile o arile;

10 a condizione che quando R è idrogeno, la configurazione di 7-(4-fluoro-2-pyridin-3-il-fenil) è (S).

I composti dell'invenzione hanno attività inibitoria di Hsp90 e sono perciò utili per il trattamento di malattie o stati che sono dovuti ad un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90, per esempio malattie proliferative, preferibilmente cancro, infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori.

15 La presente invenzione si riferisce anche a metodi per sintetizzare composti di formula (I) come definiti sopra preparati con un processo consistente di trasformazioni sintetiche standard.

In un altro aspetto, l'invenzione provvede composti di formula generale (I) come definiti sopra come pure loro stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili, per uso in medicina.

In un altro aspetto, l'invenzione provvede l'uso di un composto di formula generale (I) come definito sopra come pure suoi stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili, nella preparazione di un medicamento per il trattamento di malattie e stati dovuti a un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90. Tale trattamento comprende la somministrazione ad un paziente di una quantità terapeutica efficace di un composto di formula (I) come definito sopra.

In un altro aspetto, l'invenzione provvede un composto di formula generale (I) o l'uso di un composto di formula generale (I) come definito sopra come pure suoi stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili, in cui il composto è somministrato insieme ad un altro composto usato nel trattamento del cancro, o malattie neurodegenerative o infiammatorie, o infezioni virali o da funghi.

In un altro aspetto, l'invenzione provvede composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di formula generale (I) come definito sopra come pure suoi stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili, insieme ad un eccipiente farmaceuticamente accettabile; che facoltativamente include un composto supplementare utile nel trattamento del cancro, o malattie neurodegenerative o infiammatorie, o infezioni virali o da funghi.

La presente invenzione provvede anche un metodo per trattare malattie e stati dovuti a un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90 come definiti sopra che comprende la somministrazione ad un uomo o ad un animale che ne ha bisogno di una quantità efficace di un composto di formula (I) come definito sopra come pure suoi stereoisomeri, tautomeri, polimorfi, idrati, solvati o sali farmaceuticamente accettabili.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE:

Tutti i termini utilizzati nella presente domanda, salvo indicazioni contrarie, devono essere compresi nel loro comune significato come conosciuti nell'arte. Altre definizioni più specifiche per alcuni termini, come utilizzati in questa domanda, sono messe in evidenza più avanti e si applicano costantemente per tutta la descrizione e le rivendicazioni, a meno che una diversa
5 definizione fornisca esplicitamente una definizione più ampia.

Il termine “C₁-C₅ alchile” si riferisce a una catena idrocarburica completamente satura lineare o ramificata avente da uno a cinque atomi di carbonio. Il “C₁-C₅ alchile” è preferibilmente un C₁-C₃ alchile lineare o ramificato. Esempi includono, ma non sono limitati a, metile, etile, n-propile, isopropile, t-butile, n-pentile e simili.

10 Il termine “C₁-C₅ alchilene” si riferisce a un gruppo C₁-C₅ alchile, come definito sopra, in cui uno degli atomi di idrogeno del gruppo alchile è stato sostituito con un legame e avente da uno a cinque atomi di carbonio. Il “C₁-C₅ alchilene” è preferibilmente un C₁-C₃ alchilene. Esempi includono, ma non sono limitati a, metilene, etilene, n-propilene, isopropilene, n-butilene e simili. La catena alchilenica può essere attaccata al resto della molecola attraverso qualunque dei due
15 carboni all'interno della catena.

Il termine “C₃-C₅ eterociclile” si riferisce ad un sistema di anello non aromatico, saturo o parzialmente insaturo avente almeno un eteroatomo scelto tra N, O o S, che possono essere lo stesso o differenti. C_x eterociclile e C_x-C_y eterociclile sono tipicamente usati in cui X rappresenta il numero minimo e Y il numero massimo di atomi di carbonio nell'anello. Esempi includono, ma
20 non sono limitati a, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, diidrofurano, tetraidrofurano, tetraidrotiopirano, pirano, diidropirano, tetraidropirano, tiazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, imidazolidina e simili.

Il termine “C₆-C₈ eterobicicliche” si riferisce ad un anello biciclico fuso saturo o parzialmente insaturo, spiro e pontato avente uno o più eteroatomi all'interno dell'anello scelti indipendente da N, O, o S. C_x-C_y eterobicicliche sono tipicamente usati in cui X rappresenta il numero minimo e Y il numero massimo di atomi di carbonio nell'anello. Esempi includono, ma non sono limitati a, chinuclidina, 6-azabicyclo[3.1.1]eptani, 8-azabicyclo[3.2.1]ottano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano e simili.

Il termine “alogeno” si riferisce a fluoro, cloro, bromo o iodo.

Il termine “gruppo protettivo dell'ossidril” salvo indicazione contraria, comprende per esempio ossi-tetraidro-2H-pirano, acetile, benzilossicarbonil e vari gruppi protettivi del gruppo idrossi noti nello stato dell'arte come descritto in T. W. Greene, (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons Inc., 2007) o in Kocienski (Kocienski, P.J. “Protecting Groups”, George Thieme Verlag, 2003).

Il termine “arile” si riferisce ad un anello avente da 6 a 14 atomi di carbonio e contenente fino a tre anelli, almeno uno dei quali ha carattere aromatico. Gruppi arile idonei includono, ma non sono limitati a, benzene, bifenile, naftalene, indanile, indenile, e simili.

Il termine “sale/i farmaceuticamente accettabile/i” si riferisce a sali di addizione di acidi minerali e organici relativamente non tossici e a sali di addizione di basi, dei composti della presente invenzione. Questi sali possono essere preparati in situ durante l'isolamento finale e la purificazione dei composti. In particolare, i sali di addizione acidi possono essere preparati separatamente per reazione del composto purificato nella sua forma purificata con un acido organico o minerale ed isolando il sale così formato. I sali risultanti sono, sali di acidi organici, particolarmente acidi carbossilici, che includono ma non sono limitati a, acetato, trifluoroacetato, lattato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato,

benzoato, butirrato, digluconato, ciclopentanato, glucoeptanato, glicerofosfato, ossalato, eptanoato, esanoato, fumarato, nicotinato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, camforato, undecanoato, succinato; acidi organici solfonici quali metansulfonato, etansulfonato, 2-idrossietano solfonato, camforsolfonato, 2-naftalenesolfonato, benzenesolfonato, p-clorobenzenesolfonato e p-toluenesolfonato; e acidi inorganici quali cloridrato, bromidrato, iodidrato, solfo, bisolfato, emisolfato, tiocianato, persolfato, acidi fosforici e solfonici, diidrogenofosfato, 2-naftalenesulfonati, para-toluenesulfonati.

L'invenzione si riferisce anche a sali farmaceuticamente accettabili con basi organiche o inorganiche. In particolare, i sali di addizione basici possono essere preparati separatamente per reazione del composto purificato nella sua forma purificata con una base organica o inorganica ed isolando il sale così formato. I sali risultanti sono, per esempio, sali di metalli, particolarmente sali di metalli alcalini, metalli alcalino-terrosi e metalli di transizione (quali sodio, potassio, calcio, magnesio, zinco, alluminio), o sali ottenuti con basi quali ammoniaca o ammine secondarie o terziarie (quali dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina, morfolina, etil diamina), o con amminoacidi basici, o con osamine (quali meglumine), o con aminoalcoli (quali 3-aminobutanolo, 2-aminoetanolo, colina, etanolamina, dietanolamina) e altri sali di addizione basici ben noti.

Sali che non sono farmaceuticamente o veterinariamente accettabili possono ancora essere utili come intermedi.

Salvo specificazione contraria, quando ci si riferisce ai composti di formula (I) per se come pure a qualunque loro composizione farmaceutica o a qualunque trattamento terapeutico che li comprende, la presente invenzione include tutti gli isomeri, stereoisomeri e loro miscele, tautomeri, forme racemiche, enantiomeri, diastereoisomeri, epimeri, così come le loro forme

cristalline, comprese le loro forme polimorfe, idrati, solvati, loro miscele e sali farmaceuticamente accettabili dei composti dell'invenzione.

Dovrebbe essere sottinteso che i composti organici dell'invenzione possono mostrare il fenomeno del tautomerismo. Mentre le strutture chimiche all'interno di questa descrizione possono
5 rappresentare solo una delle possibili forme tautomeriche, dovrebbe essere sottinteso che l'invenzione comprende qualunque forma tautomerica della struttura disegnata, sia che esista nella forma in equilibrio che in una forma predominante.

La presente invenzione è rivolta non solo a miscele racemiche di questi composti, ma anche a singoli stereoisomeri e/o loro diastereoisomeri, come pure a loro miscele in tutte le proporzioni.

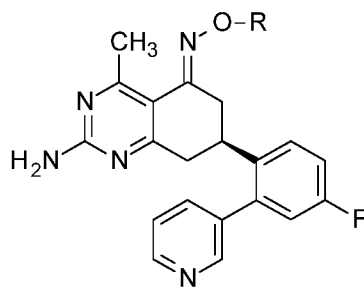
10 Composti contenenti un centro stereogenico possono essere usati come miscela racemica, o una miscela enantiomericamente arricchita, o la miscela racemica può essere separata usando tecniche ben note e un singolo enantiometro può essere usato da solo.

Il termine "polimorfo" si riferisce a sostanze che hanno la stessa formula chimica ma strutture cristalline diverse.

15 Il termine "idrato" si riferisce ad un solvato che comprende un composto descritto o rivendicato e una quantità stechiometrica o non-stechiometrica di acqua.

Il termine "solvato" si riferisce ad un complesso molecolare che comprende un composto descritto o rivendicato e una quantità stechiometrica o non-stechiometrica di uno o più molecole di solvente (per esempio, EtOH).

20 In un aspetto preferito, l'invenzione provvede composti di formula (Ia)



(Ia)

in cui R è come definito sopra.

Nei composti della presente invenzione di formula generale (I) o (Ia), è preferibile che:

- 5 A è un legame o C₁-C₃ alchilene, preferibilmente metilene, etilene o n-propilene; più preferibilmente A è un legame.

Altri composti preferiti della presente invenzione di formula generale (I) o (Ia) comprendono quelli in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile, in cui C₃-C₅ eterociclile e C₆-C₈ eterobiciclile possono essere facoltativamente sostituiti da uno o due sostituenti scelti tra alogeno;

- 10 C₁-C₃ alchile facoltativamente sostituito da fenile; -C(O)R₁; -SO₂R₂; o -C(O)NR₃R₄; più preferibilmente B è azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, o 8-azabicyclo[3.2.1]ottano, ognuno di tali gruppi facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti scelti tra alogeno; C₁-C₃ alchile facoltativamente sostituito da fenile; -C(O)R₁; -SO₂R₂; o -C(O)NR₃R₄; in cui R₁, R₂, R₃ and R₄ sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₃ alchile o fenile.

- 15 Esempi specifici, non limitanti di composti di formula (I) sono indicati nella seguente lista:

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-1-il-etil)-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-

- 20 azetidin-1-il-etil)-ossima;

- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-morfolin-4-il-etil)-ossima;
- 5 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-piperazin-1-il-etil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;
- 10 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima;
- 15 (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-1-il-propil)-ossima;
- 20 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-propil]-ossima;

- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperazin-1-il-propil)-ossima;
- 5 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il-metil-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-10 3-il-etil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidin-3-il)-ossima;
- (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidin-3-il)-ossima;
- 15 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-azetidin-3-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-azetidin-3-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-20 azetidin-3-il)-ossima;
- (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidin-3-il)-ossima;

- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-azetidin-3-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metilamminocarbonil-azetidin-3-il)-ossima;
- 5 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-dimetilamminocarbonil-azetidin-3-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metanesolfonil-azetidin-3-il)-ossima;
- 10 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima;
- (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-metil-ossima;
- 15 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-etil-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-4-il-propil)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;
- 20 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;

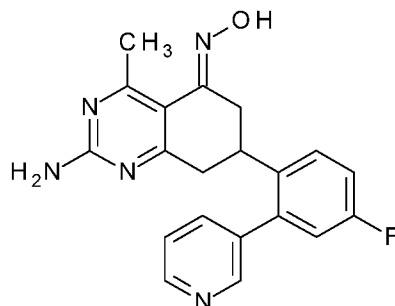
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-piperidin-4-il)-ossima;
- 5 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-piperidin-4-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-piperidin-4-il)-ossima;
- 10 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-piperidin-4-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-piperidin-4-il)-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((1S,3R,5R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-ossima;
- 15 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-3-il-metil-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(S)-1-pirrolidin-3-il-metil-ossima;
- 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(R)-1-pirrolidin-3-il-metil-ossima;
- 20 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((S)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((R)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima;

e loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione si riferisce anche a processi per la preparazione di composti di formula
5 generale (I) come definiti sopra secondo i seguenti metodi e possono essere effettuati secondo i metodi ben noti nello stato dell'arte. I seguenti processi sono riportati per scopi rappresentativi.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione è rappresentato dal processo per preparare composti di formula (I) e loro sali farmaceuticamente accettabili, processo che comprende la reazione di un composto di formula (II)



10

(II)

con un composto di formula (III):



(III)

15 in cui A è come definito sopra per la formula generale (I), Y è B o un opportuno gruppo protettivo dell'ossidril, in cui B è come definito sopra per la formula generale (I), e X è un alogeno quale cloro, bromo o iodio o un opportuno gruppo uscente quale il gruppo mesile o tosile per dare i composti della presente invenzione (I) o un composto che è convertito in un composto della presente invenzione (I) con metodi standard ben noti nello stato dell'arte; e facoltativamente, se

desiderato, conversione di un composto di formula generale (I) in un altro composto di formula (I) o conversione di un composto di formula (I) in un suo sale farmaceuticamente accettabile o conversione di un sale in un composto libero (I). Nel caso Y è un opportuno gruppo protettivo dell'ossidril, l'intermedio formatosi può essere convertito in un composto di formula (I) in cui B
5 è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile con metodi convenzionali di deprotezione e di conversione di gruppi funzionali organici.

I composti della presente invenzione, preparati come descritto sopra, facoltativamente e convenientemente possono essere convertiti in altri composti della presente invenzione usando condizioni sintetiche ben note, esempi di conversioni possibili sono riportate di seguito:

- 10 a) conversione di un composto di formula (I), in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile in un composto di formula (I) in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile sostituito da un gruppo C₁-C₅ alchile facoltativamente sostituito da arile mediante metodi tradizionali di alchilazione di un gruppo amminico;
- 15 b) conversione di un composto di formula (I), in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile in un composto di formula (I) in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile sostituito da C(O)R₁, in cui R₁ è come definito sopra mediante metodi tradizionali di acilazione di un gruppo amminico;
- 20 c) conversione di un composto di formula (I), in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile in un composto di formula (I) in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile sostituito da SO₂R₂ in cui R₂ è come definito sopra mediante metodi tradizionali di conversione di un gruppo amminico in un gruppo sulfonamidico;
- d) conversione di un composto di formula (I), in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile in un composto di formula (I) in cui B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈

eterobiciclile sostituito da $-C(O)NR_3R_4$, in cui R_3 e R_4 sono come definiti sopra mediante metodi tradizionali di conversione di un gruppo amminico in un gruppo carbonilidimino.

Tipicamente, la reazione di un composto di formula (II) con un composto di formula (III) è condotta in un solvente organico quale un solvente polare aprotico, per esempio, dimetilformammide o tetraidrofurano in presenza di una base quale sodio idruro o tetrabutylammonio idrossido e potrebbe essere necessario riscaldare la miscela di reazione, per esempio, fra circa 50 e 100°C.

Secondo la natura dei composti di formula (I) da ottenere, le metodologie presentate possono essere modificate dalla persona esperta del ramo selezionando gli opportuni prodotti di partenza, in cui la natura dei sostituenti A, B e X può essere modificata.

Il composto di formula (II) può essere preparato secondo la procedura descritta in WO 2008142720.

Composti di formula generale (III) sono ben noti e sono o facilmente disponibili o possono essere preparati mediante metodi standard noti nello stato dell'arte.

Se i composti di formula (I) preparati secondo il processo descritto sopra sono ottenuti come miscela di isomeri, la loro separazione in singoli isomeri di formula (I) usando tecniche tradizionali, è nello scopo della presente invenzione. Tecniche tradizionali per la risoluzione di racemi comprendono, per esempio, la cristallizzazione frazionata di composti sali diastereoisomerici o HPLC chirale preparativa. Composti omochirali di formula generale (I) possono essere preparati anche secondo la stessa procedura descritta sopra a partire dal corrispondente composto enantiopuro (II). Preferibilmente, composti omochirali di formula generale (I) sono preparati secondo la stessa procedura descritta sopra a partire dal corrispondente composto enantiopuro (II). L'ossima (II) può essere risolta negli enantiomeri mediante tecniche

tradizionali ben note nell'arte, per esempio tramite idrolisi enantioselettive catalizzate da lipasi dell'acetato corrispondente in un solvente organico e purificata usando un metodo convenzionale ben noto nello stato dell'arte, quale ricristallizzazione, colonna cromatografica, o trattando con un opportuno solvente organico. Qualunque opportuno solvente noto nello stato dell'arte può essere
5 usato per il processo della presente invenzione. Solventi opportuni includono, ma non sono limitati a, idrocarburi alogenati, quali diclorometano, cloroformio; solventi eterociclici, quali tetraidrofurano, N-metilpirrolidone; chetoni, quali acetone o metil etil chetone; alcoli, quali metanolo, etanolo, propanolo, isopropanolo, butanolo, tert-butanolo; o un solvente polarizzato per la presenza di un gruppo elettronattrattore, per esempio, esteri, quali acetato d'etile, butil acetato;
10 nitrili, quale acetonitrile; eteri, quale etere etilico; e simili.

Come può essere apprezzato dalla persona esperta nell'arte, quando, durante la sintesi di composti di formula (I) alcuni gruppi funzionali possono dar luogo a reazioni secondarie indesiderabili, è necessario che questi gruppi siano opportunamente protetti prima che le reazioni avvengano e poi deprotetti alla fine delle reazioni secondo tecniche tradizionali ben note nella chimica organica.
15 Una discussione approfondita per i passaggi di protezione/deprotezione è fornita per esempio in Greene and Wuts (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 2007) o in Kocienski (Kocienski, P.J. "Protecting Groups", George Thieme Verlag, 2003).

I composti di formula (I), come definiti sopra, sono utili in terapia per il trattamento di malattie,
20 mediate da un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90 quali malattie proliferative, per esempio cancro, infezioni virali o da funghi, stati infiammatori e malattie neurodegenerative. Più specificamente, i composti di questa invenzione sono utili per la preparazione di un medicamento per il trattamento di varie malattie quali quelle definite sopra.

L'attività d'inibizione e la potenza dei composti selezionati è stabilita con un saggio *in vitro* che valuta la capacità dei composti dell'invenzione di interferire con l'attività Hsp90. Un saggio rappresentativo per determinare l'attività inibitoria di Hsp90 è descritto nell'Esempio 55. Inoltre, il saggio di attività inibitoria dello sviluppo delle cellule descritto nell'Esempio 56 mostra un
5 aumento di attività antiproliferativa.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione provvede metodi per inibire l'attività Hsp90 e provvede un metodo per il trattamento di stati e malattie causate e/o collegate con una alterata attività di Hsp90 quali infezioni virali o da funghi, malattie infiammatorie, neurodegenerative e malattie proliferative quali cancro in un soggetto umano o animale che necessita tale trattamento.

10 Tale metodo comprende la somministrazione ad un essere umano o a un animale di una quantità del composto di formula (I) o una composizione comprendente un composto di formula (I) efficace a ridurre o prevenire tali infezioni virali o da funghi, stati o malattie infiammatorie, malattie neurodegenerative o proliferazione cellulare nel soggetto.

L'invenzione provvede anche composti di formula generale (I) per uso in medicina,
15 particolarmente per il trattamento di stati e malattie che sono mediati da un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90, nel trattamento di infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori, e malattie proliferative, quali cancro.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione provvede l'uso di un composto di formula generale (I) per la preparazione di un medicamento per il trattamento di stati e malattie dovuti a
20 un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90, preferibilmente per il trattamento di malattie proliferative quali cancro, infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori.

Tipi di cancro che possono essere trattati usando i composti di formula generale (I) includono polmone e bronchi; cavità orale e faringe; laringe; seno; pancreas; piccolo intestino, colon e retto; tiroide; esofago, stomaco; fegato e dotti biliari intraepatici; rene o bacino renale; vescica urinaria, tratto genitale femminile (comprendente collo dell'utero, utero e ovaie); prostata; melanomi, mieloma multiplo; cervello; leucemia mieloide acuta, leucemia mieloide cronica, leucemia linfocitica; leucemia mieloide; linfoma non-Hodgkin, e adenoma villosa del colon.

I composti di formula generale (I) possono essere usati da soli come unica terapia o in associazione con altri agenti terapeutici per il trattamento delle malattie citate sopra. Principi attivi, che possono essere formulati con un composto dell'invenzione o in alternativa, possono essere somministrati con un metodo di trattamento combinato, dipendono dallo stato della malattia da curare e sono, per esempio, gammaglobuline, immuno globuline e anticorpi monoclonali, antibiotici e antimicrobici; composti antitumorali (chemioterapici, per esempio, Paclitaxel e Carboplatino); e simili. Il termine "composti antitumorali" comprende sia un singolo farmaco antitumorale che "cocktails", cioè una miscela di tali farmaci, secondo l'uso clinico. Nel campo dell'oncologia medica è pratica comune usare una combinazione di forme diverse di trattamento per curare ogni paziente affetto da cancro. In particolare, nella terapia del cancro i composti dell'invenzione possono essere somministrati da soli o in associazione con un agente antitumorale come qui sotto definito, come pure in combinazione con la chemioterapia, la terapia chirurgica e la radioterapia. Terapie di combinazione secondo la presente invenzione comprendono la somministrazione di almeno un composto di formula (I) e l'uso di almeno un altro metodo di trattamento del cancro. Preferibilmente, terapie di combinazione secondo la presente invenzione comprendono la somministrazione di almeno un composto di formula (I) ed almeno un altro principio attivo farmaceutico, preferibilmente un composto antineoplastico. Il composto/i di

- formula (I) e l'altro principio/i attivo/i farmaceutico/i possono essere somministrati insieme o separatamente e, se somministrati separatamente possono essere somministrati simultaneamente o in sequenza in qualunque ordine. Le quantità del composto/i di formula (I) e dell'altro principio/i attivo/i farmaceutico/i e i tempi relativi di somministrazione saranno scelti per ottenere l'effetto terapeutico combinato voluto. I composti di formula (I) ed almeno un'altra terapia supplementare di trattamento del cancro possono essere usati in associazione simultaneamente o in sequenza in qualunque combinazione terapeuticamente appropriata con altre terapie anticancro. In un metodo di realizzazione, l'altra terapia anticancro è almeno una terapia chemioterapeutica supplementare comprendente la somministrazione di almeno un composto antineoplastico.
- 10 La somministrazione in associazione di un composto di formula (I) con altri composti antineoplastici, in accordo con l'invenzione, può essere in associazione per somministrazione simultanea di una composizione farmaceutica unitaria comprendente entrambi i composti o di composizioni farmaceutiche separate comprendenti ciascuna uno dei composti. In alternativa, l'associazione può essere somministrata separatamente in modo sequenziale in cui un composto
- 15 antineoplastico è somministrato per primo e l'altro composto per secondo o viceversa. Tale somministrazione sequenziale può essere vicina o remota nel tempo. I composti antineoplastici possono, per esempio, essere fase specifici e agiscono su una fase specifica del ciclo cellulare, o legano il DNA, non agiscono su una fase specifica del ciclo cellulare e funzionano con altri meccanismi.
- 20 I composti della presente invenzione possono essere somministrati in associazione con un altro composto utile nel trattamento del cancro e esempi di tali composti includono composti che inducono l'apoptosi; polinucleotidi (per esempio, ribozimi); polipeptidi (per esempio, enzimi); farmaci; mimetici biologici; alcaloidi; agenti alchilanti; antibiotici antitumorali; antimetaboliti;

ormoni; composti del platino; anticorpi monoclonali coniugati con farmaci, tossine e/o radionuclidi; modificatori biologici di risposta (per esempio, interferoni e interleuchine; composti di immunoterapia adottiva; fattori di crescita ematopoietici); composti che inducono la differenziazione delle cellule tumorali (per esempio, acido retinoico tutto-trans); reagenti di
5 terapia genica; reagenti e nucleotidi di terapia antisenso; vaccini tumorali; inibitori dell'angiogenesi e simili.

Numerosi altri esempi di composti chemioterapeutici e terapie anticancro adatti per la co-somministrazione con i composti dell'invenzione 2-amino-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossime sono noti nello stato dell'arte.

10 In certi aspetti, i composti anticancro da usare in associazione con i composti formula generale (I) comprendono composti che inducono o stimolano l'apoptosi.

Composti che inducono l'apoptosi comprendono, ma non sono limitati a, radiazione; chinasi inibitori (per esempio, chinasi inibitore del Recettore del Fattore di Crescita Epidermico [EGFR], chinasi inibitore del Recettore del Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale [VEGFR], chinasi
15 inibitore del Recettore del Fattore di Crescita del Fibroblasto [FGFR], chinasi inibitore I del Recettore del Fattore di Crescita piastrino derivato [PGFR], chinasi inibitori Bcr-Abl quali STI-571 [Gleevec o Glivec]); molecole antisenso; anticorpi [per esempio, Herceptin e Rituxan]; anti-estrogeni [per esempio, raloxifene e tamoxifen]; anti-androgeni [per esempio, flutamide, bicalutamide, finasteride, aminoglutetamide, chetoconazolo e corticosteroidi]; inibitori della
20 cicloossigenasi 2 (COX-2) [per esempio, Celecoxib, meloxicam, NS-398 e farmaci antinfiammatori non-steroidi (NSAIDs)]; e farmaci chemioterapeutici [per esempio, irinotecan (Camptosar), CPT-II, fludarabine (Fludara), dacarbazine (DTIC), desametasone, mitoxantrone, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxorubicina, Taxotere o Taxol]; molecole "cellular

signaling”; ceramidi, citochine; e staurosparine; e simili. Composti anticancro preferiti da usare in associazione con i composti di formula generale (I) comprendono irinotecan, topotecan, gemcitabina, gefitinib, vatalanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib, dexrazoxane, gleevec, herceptin, 5-fluorouracile, leucovorin, carboplatino, cisplatino, tassani, tezacitabine, ciclofosfamide, alcaloidi della vinca, imatinib, antracicline, rituximab, trastuzumab e inibitori della topoisomerasi I.

I composti della presente invenzione possono essere usati anche per trattare altri stati mediati da Hsp90, per esempio stati virali quali epatite B, epatite C e herpes simplex; stati infiammatori quali artrite reumatoide, asma, sclerosi multipla, diabete di tipo I, Lupus erythmatosus, psoriasi e malattie infiammatorie intestinali; fibrosi cistica; malattie correlate all’angiogenesi quali retinopatia diabetica, emangiomi e endometriosi. Inoltre i composti possono essere usati per trattare malattie neurodegenerative che possono essere mediate da Hsp90, per esempio scrapie o il suo equivalente umano, malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD), malattia di Huntington o malattia di Alzheimer o per proteggere le cellule normali dalla tossicità indotta dalla chemioterapia. Un altro uso per i composti dell’invenzione è per risensibilizzare ceppi di funghi precedentemente resistenti a composti antifungini quali azoli o echinocandine.

I composti di formula generale (I) possono essere somministrati in associazione con un altro composto usato nel trattamento di malattie neurodegenerative o infiammatorie, un composto antivirale o anti-fungino o un composto utile per il trattamento di qualunque stato o malattia descritto sopra.

I composti di formula (I) della presente invenzione, idonei per la somministrazione ad un uomo o per la medicina veterinaria, possono essere somministrati mediante le solite vie in varie forme di dosaggio che contengono il principio attivo insieme a carriers ed eccipienti farmaceuticamente accettabili. Un carrier o un eccipiente farmaceuticamente accettabile si riferisce ad un solido,

semisolido o un riempitivo liquido, diluente, materiale di incapsulamento, o adiuvante di formulazione di qualunque tipo non tossico.

In un altro aspetto l'invenzione provvede una composizione farmaceutica comprendente almeno un composto di formula generale (I) insieme ad un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

- 5 La composizione può inoltre comprendere uno o più composti anti-cancro supplementari quali quelli elencati sopra o, alternativamente, un altro agente antinfiammatorio, antivirale o antifungino o un agente utile per il trattamento delle malattie o stati elencati sopra.

Tutte le preparazioni farmaceutiche comprendenti un composto di formula generale (I) possono essere usate come prodotti farmaceutici nella medicina umana o veterinaria.

- 10 Le composizioni farmaceutiche, che sono utili per la somministrazione dei composti di formula (I) di questa invenzione, possono essere somministrati mediante diverse vie compresa la via orale, parenterale (compresa intramuscolare, endovenosa, sottocutanea, intra-arteriale, intraperitoneale, intrasternale, intraarticolare, per iniezione o infusione), transmucosale (compresa orale, sublinguale, nasale, transuretrale, intravaginale e rettale), topica, transcutanea, oculare o
15 intravitreale, per inalazione o aerosolizzazione, permucosale o percutanea o usando qualunque altra via di somministrazione, in formulazioni a dosaggio unitario che contengono carriers, adiuvanti e veicoli desiderati farmaceuticamente accettabili, comuni e non tossici. La somministrazione per via topica può comprendere anche l'uso di somministrazione transcutanea quali cerotti transcutanei o dispositivi di ionoforesi.

- 20 Le composizioni farmaceutiche saranno presentate così sia sotto forma di forme solide, quali compresse, compresse semplici o rivestite, compresse rivestite da zucchero o pellicola, capsule, cialde capsule, gel capsule, pillole, cachets, bustine, pastiglie, confetti, polveri, granuli, bolo; che di forme liquide, quali soluzioni, sciroppi, elisirs, emulsioni o sospensioni; sotto forma d'aerosol,

supposte, capsule rettali, paste, creme, unguenti, gels, gocce, cerotti transdermici, flaconi multidose, elettuari, impianti oculari, impianti di riserva, direttamente nelle masse tumorali o usando qualunque altra via di somministrazione.

Le composizioni dell'invenzione possono essere ottenute secondo il metodo convenzionale
5 utilizzando il comune eccipiente farmaceutico, ben noto nello stato dell'arte. Una persona esperta del ramo conosce l'intera varietà di tali eccipienti adatti per formulare una composizione farmaceutica. Eccipienti farmaceuticamente accettabili opportuni sono noti all'esperto del ramo. Gli eccipienti includono, a titolo di dimostrazione e non limitazione, diluenti, riempitori, agglutinanti, disintegranti, inibitori della disintegrazione, acceleratori di assorbimento, adiuvante,
10 leganti, carriers, agenti di sospensione/dispersione, agenti per formare una pellicola/rivestimento, adesivi, antiaderenti, agenti umettanti, lubrificanti, agenti per la scorrevolezza, conservanti, assorbenti, agenti tensioattivi, sostanze aggiunte per mascherare o neutralizzare un gusto o un odore sgradevole, fragranze, coloranti, fragranze, agenti aromatizzanti, dolcificanti e sostanze aggiunte per migliorare l'apparenza della composizione. La scelta dell'eccipiente in larga misura
15 dipenderà da fattori, quali il modo particolare di somministrazione, l'effetto dell'eccipiente sulla solubilità e sulla stabilità e la natura della forma di dosaggio.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono contenere un composto di formula (I) come principio attivo, in associazione con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili e/o carriers, e facoltativamente matrici a rilascio controllato, quali polimeri biodegradabili, per
20 formare composizioni terapeutiche. Matrice a rilascio controllato, come usata qui, è una matrice fatta di materiali, solitamente polimeri, che sono degradabili per idrolisi enzimatica o acido-base o per dissoluzione. Una volta introdotta nel corpo, la matrice agisce grazie agli enzimi e ai fluidi fisiologici. Una matrice a rilascio controllato preferibilmente è scelta tra materiali biocompatibili

quali liposomi, polilactidi (acido polilattico), poliglicolide (polimero dell'acido glicolico), polilactide co-glicolide (copolimeri dell'acido lattico e acido glicolico), polianidridi, poli(orto)esteri, polipeptidi, acido ialuronico, collagene, condroitina solfato, acidi carbossilici, acidi grassi, fosfolipidi, polisaccaridi, acidi nucleici, poliaminoacidi, amminoacidi, quali

5 fenilalanina, tirosina, isoleucina, polinucleotidi, polivinil propilene, polivinilpirrolidone e silicone.

Le forme orali solide, per esempio compresse, confetti, capsule, granuli, possono contenere, insieme al principio attivo, diluenti, per esempio lattosio, amidi, saccarosio e simili. Tali forme di dosaggio possono anche contenere, come è pratica normale, altre sostanze supplementari oltre ai diluenti inerti, per esempio, lubrificanti, per esempio sali di calcio o magnesio, sodio stearato e

10 simili. Nel caso di capsule, compresse e pillole, le forme di dosaggio possono comprendere anche sostanze tampone. Le formulazioni solide orali possono essere anche sotto forma di formulazioni a rilascio controllato che possono essere preparate nel modo convenzionale, per esempio, applicando un rivestimento enterico alle compresse e ai granuli.

Le preparazioni liquide orali possono essere formulate per esempio come soluzioni o sospensioni

15 acquose o oleose, emulsioni, sciroppi o elisir, o possono essere presentate come prodotto liofilizzato da rigenerare prima dell'uso tramite l'aggiunta dell'acqua o di un veicolo opportuno. Tali preparazioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti umettanti, agenti di sospensione, agenti emulsionanti, ciclodestrine, e, se lo si desidera, comuni dolcificanti, aromi, agenti che profumano e coloranti.

20 Composizioni farmaceutiche per iniezioni parenterali comprendono soluzioni, dispersioni, sospensioni o emulsioni acquose o non acquose sterili farmaceuticamente accettabili, come pure polveri sterili per la ricostituzione in soluzioni o dispersioni iniettabili sterili appena prima dell'uso. Esempi di carriers opportuni acquosi e non acquosi, diluenti, solventi o veicoli includono

l'acqua, sotto forma di soluzioni saline, isotoniche, acquose, sterili, soluzioni Ringer, soluzioni isotoniche di sodio cloruro, agenti isotonici, regolatori di pH, olii grassi, che comprendono mono- o di-gliceridi sintetici, antiossidanti, tamponi, solubilizzanti; stabilizzanti; conservanti; carbossimetilcellulosa e loro miscele opportune; acidi grassi ed esteri organici iniettabili; agenti di
5 sospensione; agenti addensanti e, se desiderato, una quantità opportuna di lidocaina cloridrato. Queste composizioni possono contenere anche adiuvanti quali conservanti, agenti umettanti, agenti emulsionanti e agenti di sospensione e di dispersione. Vantaggiosamente, nella composizione è possibile includere un agente tensioattivo o un agente umettante allo scopo di facilitare la distribuzione uniforme del composto dell'invenzione.

10 Preparazioni farmaceutiche che sono adatte per somministrazione rettale o vaginale, per esempio supposte, enema, possono essere preparate miscelando i composti di questa invenzione con opportuni eccipienti non-irritanti o carriers quali trigliceridi naturali o sintetici, burro di cacao, polietilen glicol, idrocarburi paraffinici, poliossietilene, tensioattivi, esteri del sorbitano con acidi grassi, lecitina, o una cera per supposte solida a temperatura ambiente ma liquida alla temperatura
15 corporea e capace di fondersi nel retto o nella cavità vaginale liberando il principio attivo e simili. Le formulazioni farmaceutiche per la somministrazione vaginale possono essere presentate come pessari, tamponi, creme, gels, paste, schiume o formulazioni spray.

I composti della presente invenzione possono essere somministrati anche sotto forma di liposomi. Come è noto all'esperto del ramo, i liposomi sono ottenuti generalmente da fosfolipidi o da altre
20 sostanze lipidiche. I liposomi sono costituiti da cristalli liquidi idratati mono- o multi-lamellari dispersi in un mezzo acquoso. Qualunque lipide non tossico, fisiologicamente accettabile e metabolizzabile capace di formare liposomi può essere usato. Le presenti composizioni sotto forma di liposomi possono contenere, oltre ad un composto della presente invenzione,

stabilizzanti, per esempio acido edetico, edentato disodico, conservanti, eccipienti, e simili. I lipidi preferiti sono fosfolipidi e fosfatidil coline (lecitine), sia naturali che sintetiche. Metodi per formare i liposomi sono noti all'esperto del ramo, si veda, per esempio, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 e success.

5 I componenti delle composizioni farmaceutiche descritte sopra sono puramente rappresentativi. Dovrebbe essere inteso che oltre agli ingredienti specificamente menzionati sopra, le formulazioni possono includere altri agenti comuni nell'arte considerando il tipo di formulazione in questione, per esempio quelle per somministrazione per via orale possono includere aromatizzanti. In genere, le composizioni di cui sopra possono essere preparate in un modo comune usando eccipienti
10 comuni. Ulteriori materiali così come le tecniche di processo e simili sono precisati in Part 5 di Remington 's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania. I composti della presente invenzione possono essere somministrati in forme a rilascio controllato o mediante sistemi a rilascio controllato del farmaco. Una descrizione di materiali a rilascio controllato rappresentativi può essere trovata in Remington's *Pharmaceutical*
15 *Sciences*.

I composti di formula generale (I) possono essere somministrati ad un paziente in una dose quotidiana totale, per esempio, di 0.001-1000 mg/kg peso corporeo al giorno, più preferibilmente 1.0-30 mg/kg di peso corporeo al giorno. Le composizioni d'una sola dose possono contenere tali quantità o loro sottomultipli per sostituire la dose giornaliera. Naturalmente, la scelta del range di
20 dosaggio ottimale per l'individuo specifico spetta all'esperto del ramo.

I composti da usare insieme ai composti di formula generale (I) saranno usati in quantità terapeutiche come indicato in *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47^a Edizione (1993), o in quantità terapeuticamente utili come noto a un esperto del ramo.

I composti di formula (I) della presente invenzione sono contenuti nelle composizioni farmaceutiche riportate sopra in una quantità efficace perché la malattia sia prevenuta o curata. I composti di formula generale (I) e gli altri composti possono essere somministrati col dosaggio clinico massimo consigliato o a dosi più basse. I livelli di dosaggio dei composti attivi nelle
5 composizioni dell'invenzione possono essere variati in modo da ottenere la risposta terapeutica desiderata che dipende da diversi fattori, comprese le malattie che sono trattate, la loro severità e la risposta del paziente; l'attività del composto specifico usato; la composizione specifica usata, età, peso corporeo, stato del paziente, salute generale, sesso e dieta del paziente; tempo e via di somministrazione, velocità di escrezione del composto specifico usato; durata del trattamento;
10 farmaci usati in associazione o in coincidenza con il composto usato; severità della malattia da trattare e fattori simili ben noti agli esperti del ramo.

Se lo si vuole, la dose giornaliera efficace può essere suddivisa in dosi multiple ai fini della somministrazione; conseguentemente, le composizioni d'una sola dose possono contenere tali quantità o loro sottomultipli per sostituire la dose giornaliera. Naturalmente, questi regimi di
15 dosaggio possono essere corretti per fornire la risposta terapeutica ottimale dal professionista che sta curando il paziente specifico.

I composti della presente invenzione possono essere usati da soli come unica terapia o insieme ad altri composti terapeutici per il trattamento delle malattie riportate sopra. L'associazione può essere somministrata come composizioni separate (simultaneo, sequenziale) dei singoli
20 componenti del trattamento o come singola forma di dosaggio contenente entrambi i principi attivi. Quando i composti di questa invenzione sono in associazione con altri principi attivi, i principi attivi possono essere formulati separatamente in preparazioni a singolo-ingrediente in una delle forme descritte sopra e quindi somministrati come preparazioni unite, che sono

somministrate nello stesso tempo o in periodi diversi, o possono essere formulati insieme in una preparazioni a due o più ingredienti.

Allo scopo di illustrare la presente invenzione, senza porre nessuna limitazione ad essa, si riportano i seguenti esempi.

PARTE SPERIMENTALE

1. SINTESI DEI COMPOSTI

Metodi

- 5 Se non specificato diversamente, tutti i reagenti e solventi (purezza HPLC) sono stati comprati da fornitori di prodotti chimici e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione.

Le seguenti abbreviazioni possono essere utilizzate nella descrizione delle procedure sperimentali:

- Boc anidride (di-tert-butildicarbonato); Boc (tert-butossicarbonile); CDCl₃ (cloroformio deuterato); CH₃CN (acetonitrile); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformammide); DMSO-d₆
10 (dimetil solfossido deuterato); Et₂O (etere etilico); EtOAc (etil acetato); g (grammi); ¹H (protone); HCl (acido cloridrico); HPLC/UPLC (Cromatografia liquida ad alta/ultra risoluzione); Hz (Hertz); IC₅₀ (la concentrazione di un inibitore che causa la riduzione del 50% di un'attività misurata); i-PrOH (alcol isopropilico); K₂CO₃ (potassio carbonato); KOH (potassio idrossido); LC-MS (Cromatografia Liquida associata alla Massa); M (molarità); MeOH (metanolo); mg
15 (milligrammi); MHz (MegaHertz); min (minuti); mL (millilitri); mmol (millimoli); Na₂SO₄ (sodio solfato); NaBH₃CN (sodio cianoboridruro); NaBH₄ (sodio boroidruro); NaCl (sodio cloruro); NaHCO₃ (sodio bicarbonato); NaOH (soda); nBuOH (normal butanolo); NH₄Cl (ammonio cloruro); NH₄COOH (ammonio formiato); NH₄OH (ammoniaca acquosa); NMR (Risonanza Magnetica Nucleare); RT (temperatura ambiente); rt (tempo di ritenzione in minuti); s

(secondi); TEA (triethylammina); TFA (acido trifluoroacetico); THF (tetraidrofurano); μl (microlitri).

La nomenclatura dei composti descritti in questa domanda è stata ottenuta usando AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) per Simix, che utilizza la nomenclatura standardizzata IUPAC. Altri
5 composti, intermedi e prodotti di partenza sono stati nominati usando la nomenclatura standard IUPAC.

Se non indicato espressamente tutte le temperature sono espresso in $^{\circ}\text{C}$ (gradi centigradi).

Gli spettri ^1H -NMR sono stati registrati su uno spettrometro Bruker a 300 MHz in solventi deuterati. I “chemical shifts” sono espressi in parti per milione (ppm, δ unità). Le costanti di accoppiamento sono espresse in Hertz (Hz) e gli “splitting patterns” sono descritti come s (singoletti), d (doppietti), t (tripletti), q (quartetti), quint (quintetti), m (multipletti), bs (segnale largo).

Le analisi LC-MS sono state compiute utilizzando uno dei seguenti metodi:

METODO A:

Waters Acquiti UPLC, Micromass ZQ 2000 singolo quadrupolo (Waters). Colonna Fenomenex[®] Kinetex UPLC C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm). Fase mobile: fase A: acqua/ CH_3CN 95/5 + 0.1% TFA; fase B: acqua/ CH_3CN 5/95 + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.5 mL/min. Rilevamento UV (DIODE array) alla lunghezza d’onda tra 210 e 400 nm; rilevamento ESI+ nell’intervallo 100-2000 m/z.

Gradiente: 0-0.3 min (A: 95%, B: 5%), 0.3-1.50 min (A: 0%, B: 100%), 1.50-2.00 min (A: 0%, B: 100%), 2.00-2.40 min (A: 95%, B: 5%).

METODO B:

Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 singolo quadrupole (Waters). Colonna XBridge C8 (50 x 4.6

mm, 3.5 μ m). Fase Mobile: fase A: acqua + 0.1% TFA; fase B: CH₃CN + 0.1% TFA; velocità di flusso: 2.0 mL/min. Rilevamento UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI; rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-1.00 min (A: 95%, B: 5%), 1.00-8.00 min (A: 0%, B: 100%), 8.00-8.10 min (A: 90%, B 10%), 8.10-8.50 (A: 95%, B: 5%), 8.50-9.50 (A: 95%, B: 5%).

METODO C:

Waters Acquiti HPLC, Micromass ZQ 2000 Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Acquiti Atlantis C18 (50 x 2.1 mm, 3 μ m). Fase Mobile: fase A: acqua + 0.1% TFA; fase B: CH₃CN + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.3 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm
5 o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-0.20 min (A: 95%, B: 5%), 0.20-5.00 min (A: 0%, B: 100%), 5.00-6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-6.10 min (A: 95%, B: 5%), 6.10-7.00 min (A: 95%, B: 5%).

METODO D:

Waters Acquiti UPLC, Micromass ZQ 2000 Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Acquiti
10 UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ m). Fase mobile: fase A: acqua/MeOH 95/5 + 0.1% acido formico; fase B: acqua/MeOH 5/95 + 0.1% acido formico; velocità di flusso: 0.6 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 0.25-3.30 min (A: 0%, B: 100%), 3.30-4.00 min (A: 0%,
15 B: 100%), 4.00-4.10 min (A: 95%, B: 5%); 4.10-5.00 min (A: 95%, B: 5%).

METODO E:

Waters Acquiti UPLC, Micromass ZQ Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Acquiti UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ m). Fase mobile: fase A: acqua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA; fase B=

acqua/CH₃CN 5/95 + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.6 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-0.50min (A: 95%, B: 5%), 0.50-6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-7.00 min (A: 0%, B: 100%), 7.00-7.10 min (A: 95%, B: 5%); 7.10-8.50 min (A: 95%, B: 5%).

5 METODO F:

Waters Acquiti HPLC, Micromass ZQ 2000 Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Gemini C18 (50 x 2.0 mm, 5.0 µm). Fase mobile: fase A: acqua (NH₃ f 9.5)/CH₃CN 95/5; fase B: acqua (NH₃ f 9.5)/CH₃CN 5/95; velocità di flusso: 0.35 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI- a 3.2KV, 25V, 350 °C.

10 Gradiente: 0-0.50min (A: 95%, B: 5%), 0.50-2.00 min (A:90%, B:10%), 2.00-7.00 min (A: 0%, B: 100%), 7.00-9.00 min (A: 0%, B: 100%), 9.00-9.10 min (A: 90%, B: 10%); 9.10-12.0 min (A: 90%, B: 10%).

METODO G:

Waters Acquiti UPLC, Micromass ZQ Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Acquiti UPLC-
15 BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm). Fase mobile: fase A: acqua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA; fase B: acqua/CH₃CN 5/95 + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.6 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-0.50min (A: 95%, B: 5%), 0.50-6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-7.00 min (A: 0%, B: 100%), 7.00-7.10 min (A: 95%, B: 5%); 7.10-8.50 min (A: 95%, B: 5%).

20 METODO H:

Waters Acquiti HPLC, Micromass ZQ 2000 Singolo quadrupolo (Waters). Colonna Ascentis Express C18 (30 X 2.1 mm, 2.7 µm). Fase mobile: fase A: acqua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA; fase B: acqua/CH₃CN 5/95 + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.7 mL/min. Rilevamento: UV ad una

lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.

Gradiente: 0-1.00 min (A: 95%, B: 5%), 1.00-7.50 min (A: 0%, B: 100%), 7.50-8.50 min (A: 0%, B: 100%), 8.50-8.60 min (A: 95%, B: 5%); 8.60-9.50 min (A: 95%, B: 5%).

METODO I:

- 5 Waters Acquiti HPLC, Micromass ZQ 2000 Singolo quadrupolo (Waters). Colonna: Gemini C18 (50 x 2 mm, x5µm). Fase mobile: fase A= NH₄COOH 10 mM f 5; Fase B = MeOH; velocità di flusso: 0.25 mL/min. Rilevamento: UV ad una lunghezza d'onda di 254 nm o BPI con rilevamento ESI+ a 3.2KV, 25V, 350 °C.
- Gradiente: 0-0.1 min (A: 80%, B: 20%), 0.1-17.0 min (A: 27.5%, B: 72.5%), 17.0-38.0 min (A: 27.5%, B: 72.5%), 38.0-39.1 min (A: 80%, B: 20%); 39.1-40.0 min (A: 80%, B: 20%).
- 10

METODO L:

Waters Acquiti UPLC, Micromass ZQ 2000 singolo quadrupolo (Waters). Colonna Fenomenex ® Kinetex UPLC C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm). Fase mobile: fase A: acqua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA; fase B: acqua/CH₃CN 5/95 + 0.1% TFA; velocità di flusso: 0.5 mL/min. Rilevamento UV (DIODE array) alla lunghezza d'onda tra 200 e 400 nm; rilevamento ESI+ nell'intervallo 100-2000 m/z.

Gradiente: 0-0.3 min (A: 95%, B: 5%), 0.3-3.30 min (A: 0%, B: 100%), 3.30-3.90 min (A: 0%, B: 100%), 3.90-4.40 min (A: 95%, B: 5%).

METODO M:

Agilent LC-MS, serie 1200, singolo quadrupolo (Agilent). Colonna Zorbax Eclipse Plus C18 (50 x 4.6 mm, 5 µm). Fase mobile: fase A: acqua + 0.1% acido formico; fase B: metanolo; velocità di flusso: 1.2 mL/min. Rilevamento UV (DIODE array) alla lunghezza d'onda tra 210 e 400 nm.

Gradiente: 0-3.5 min (A: 90%, B: 10%), 3.5-5.00 min (A: 5%, B: 95%), 5.00-5.50 min (A: 90%,

B: 10%), 5.50-7.00 min (A: 90%, B: 10%).

METODO N: colonna chirale

Waters Alliance HPLC. Colonna Chiralcel ® OD-H (150 x 4.6 mm, 5 µm). Fase mobile: fase A: n-esano + 0.1% TEA; fase B: *i*-PrOH + 0.1% TEA; velocità di flusso: 0.4 mL/min. Rilevamento UV alla lunghezza d'onda di 260 nm.

Isocratica: A: 45%, B: 55%, 25 min.

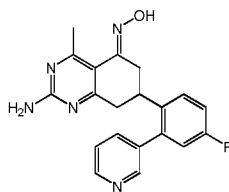
METODO O:

Agilent LC-MS, HP1100, singolo quadrupolo (Agilent). Colonna Atlantis dC18 (3 µm, 2.1 X 100 mm). Fase mobile: fase A: acqua/0.1% acido formico; fase B: acetonitrile/0.1% acido formico; velocità di flusso: 0.6 mL/min. Rilevamento UV (DIODE array) alla lunghezza d'onda 215 nm.

Gradiente: 5-100% B in 7 min.

Le reazioni sono state monitorate utilizzando la cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Merck 0.2 mm (60F-254) e visualizzando i prodotti di reazione con luce UV (254 nm). Le colonne cromatografiche sono state fatte impaccando Merck silica gel 60 (0.04-0.063 mm).

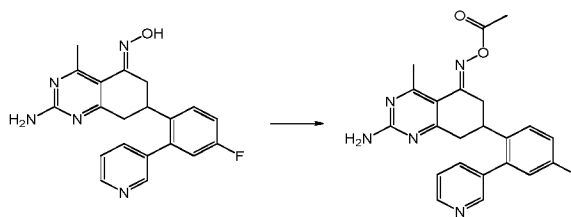
Intermedio 1: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima - Rif. (*) 89



5

Questo composto è stato preparato come descritto in WO 2008142720.

Intermedio 2: (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima



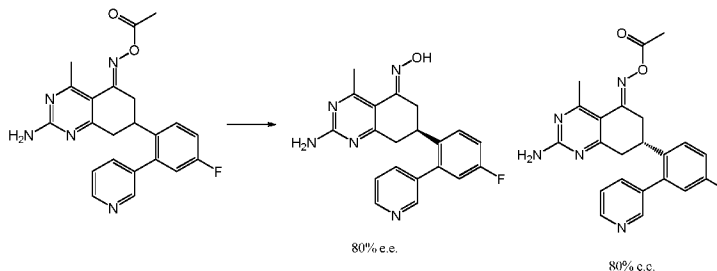
Acetil cloruro (0.982 mL, 13.76 mmol) è gocciolato tra 0-5°C in una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (5 g, 13.76 mmol) in DMF anidra (100 mL) e TEA (2.88 mL, 20.64 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente durante la notte. Tre ulteriori aggiunte di acetil cloruro (0.3 mL, 4.22 mmol) e TEA (0.6 mL, 4.30 mmol) vengono fatte lasciando la reazione agitare a temperatura ambiente per 1 ora tra un'aggiunta e l'altra. Il solvente viene rimosso sotto vuoto e il grezzo è lavato con acqua e filtrato. Il solido così ottenuto è lavato con MeOH, filtrato e seccato sotto vuoto a dare il prodotto voluto (5.18 g, 12.78 mmol, Resa: 93%) come solido bianco.

10 LC-MS: metodo A, rt = 0.98 min; (ES+), M+H⁺=406.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.58 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1 H); 8.55 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.79 (dt, J=7.9, 2.3 Hz, 1 H); 7.71 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.33 (td, 1 H); 7.13 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 7.01 (s, 2 H); 2.55-3.26 (m, 5 H); 2.52 (br s., 3 H); 2.16 (s, 3 H).

Intermedio 3: (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (e.e.~80%)

Intermedio 4: (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (e.e.~80%)



Lipase su resina acrilica ottenuta da *Candida Antarctica* (0.3 g) viene aggiunta ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (0.2 g, 0.493 mmol) (Intermedio 2) in THF (20 mL) e nBuOH (0.034 mL, 0.37 mmol). La sospensione viene lasciata sotto agitazione a 30°C per 36 ore. L'enzima viene rimosso per

5 filtrazione ed alla soluzione viene aggiunta una miscela di DCM ed acetone (4:1, 200 mL). La soluzione ottenuta è concentrata sotto vuoto ed il grezzo di reazione viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH in gradiente da 99/1 a 95/5). Si ottengono due frazioni:

Intermedio 4: (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (0.073 g, 0.180 mmol, Resa: 73%) come solido giallo pallido.

10 HPLC chirale: metodo N: rt = 16.695 min; rapporto enantiomerico: S/R=7/93.

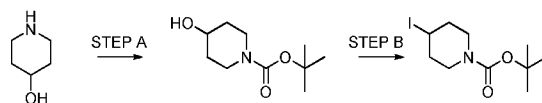
LC-MS: metodo A, rt = 1.00 min; (ES+), M+H⁺=406.

Intermedio 3: (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (0.060 g, 0.165 mmol, Resa: 67%) come solido bianco.

HPLC chirale: metodo N: rt = 10.646 min; rapporto enantiomerico: S/R=9/1.

15 LC-MS: metodo A, rt = 0.92 min; (ES+), M+H⁺=364.

Intermedio 5: N-Boc-4-iodopiperidina



STEP A:

Si aggiunge Boc anidride (4.4 g, 20.17 mmol) alla soluzione di 4-idrossipiperidina (2 g, 19.77

20 mmol) in DCM (70 mL) e TEA (2.81 mL, 20.17 mmol), raffreddata a 0°C, e si lascia la miscela di reazione sotto agitazione per 3 ore. Ulteriore Boc anidride (1.377 mL, 5.93 mmol) viene aggiunta lasciando agitare ancora 1 ora. La miscela è lavata con acqua e la fase organica è separata, anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato con colonna

cromatografica flash (eluente etere di petrolio/EtOAc da 9/1 a 1/1) a dare il composto desiderato (2.72 g, 13.51 mmol, Resa: 68%) come olio giallo pallido.

LC-MS: metodo A, $r_t = 1.74$ min; (ES+), $M+H^+ = 202.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H); 3.51-3.72 (m, 3 H); 2.84-3.05 (m, 2 H);

5 1.61-1.78 (m, 2 H); 1.39 (s, 9 H); 1.16-1.33 (m, 2 H).

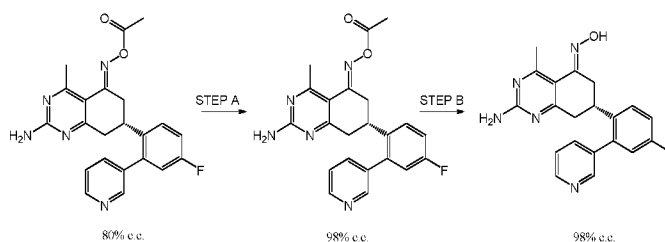
STEP B:

Si aggiunge imidazolo (1.196 g, 17.57 mmol), trifenilfosfina (3.72 g, 14.19 mmol) e iodio (3.60 g, 14.19 mmol) ad una soluzione di N-Boc-4-idrossipiperidina (2.72 g, 13.51 mmol) in CH_3CN (113 mL), raffreddata a 0°C , lasciando agitare a 0°C per 30 minuti e a temperatura ambiente per 5
10 giorni. Si rimuove il solvente sotto vuoto ed il residuo solido è ripreso con DCM. La fase organica è lavata con soluzione di tiosolfato e con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente etere di petrolio/EtOAc da 100/0 a 95/5) a dare il composto desiderato (2.76 g, 8.87 mmol, Resa: 66%) come olio giallo pallido.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.60 (tt, $J=8.5, 4.1$ Hz, 1 H); 3.39-3.53 (m, 2 H); 3.08-3.24 (m, 2 H); 1.96-2.12 (m, 2 H); 1.79-1.96 (m, 2 H); 1.40 (s, 9 H).

Esempio 1: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-

chinazolin-5-one ossima



20 STEP A:

Lipase immobilizzata da Candida Antarctica (1.5 g) viene aggiunta ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (5/95 S/R) (1.26 g, 3.11 mmol) (Intermedio 4) in THF anidro (100 mL) e nBuOH (0.142 mL, 1.554 mmol). La miscela è lasciata in agitazione orbitale a 30°C per 40 ore. L'analisi HPLC

5 chirale mostra un rapporto enantiomerico dell'acetile 1/99 S/R. L'enzima viene rimosso per filtrazione ed alla soluzione filtrata viene aggiunta una miscela di DCM e acetone (4:1, 200 mL). La soluzione ottenuta è evaporata sotto vuoto. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente: DCM 100% a DCM/MeOH 98/2) a dare il prodotto voluto (0.715 g, 1.764 mmol, Resa: 56.7%) come solido giallo pallido.

10 HPLC chirale: Metodo N: rt = 16.09 min, 1/99 S/R.

LC-MS: metodo A, rt = 0.99 min; (ES+), M+H⁺=406.

STEP B:

Ad una soluzione di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (0.715 g, 1.764 mmol) in MeOH (45 mL) si aggiunge 1M NaOH

15 (3.53 mL, 3.53 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il solido ottenuto è lavato con acqua, filtrato e seccato sotto vuoto durante la notte a dare il prodotto voluto (0.590 g, 1.624 mmol, Resa: 92%) come solido bianco.

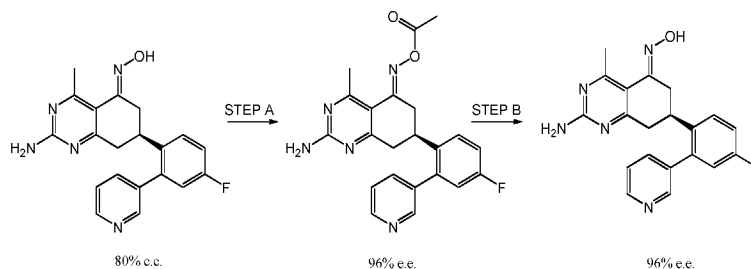
HPLC chirale: Metodo N: rt = 13.55 min, 1/99 S/R.

20 LC-MS: Metodo C, rt = 1.71 min; (ES+) MH⁺: 364.18.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.91 (br. s., 1 H); 8.57 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.77 (dt, *J*=7.9, 2.1 Hz, 1 H); 7.68 (dd, *J*=8.9, 6.0 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.8, 4.8, 0.9

Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1 H); 7.10 (dd, $J=9.7, 2.9$ Hz, 1 H); 6.65 (s, 2 H); 3.01-3.12 (m, 1 H); 2.99 (dd, $J=15.3, 12.0$ Hz, 1 H); 2.79-2.92 (m, 1 H); 2.54-2.68 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H).

Esempio 2: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima



STEP A:

Acetil cloruro (0.357 mL, 5.00 mmol) è aggiunto tra 0-5°C ad una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (9/1 S/R) (Intermedio 3) (1.397 g, 3.84 mmol) in DMF anidra (20 mL) e TEA (0.804 mL, 5.77 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente. Dopo 1 ora, ulteriore acetil cloruro (0.273 mL, 3.84 mmol) e TEA (0.536 mL, 3.84 mmol) vengono aggiunti e la miscela lasciata agitare a temperatura ambiente per la notte. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo è lavato con acqua, filtrato e seccato sotto vuoto per qualche ora. Il prodotto così ottenuto è triturato nella minima quantità di MeOH. Si ottiene un solido bianco che è separato dalle acque madri per filtrazione.

HPLC chirale (Metodo N) delle acque madri: S >98%.

HPLC chirale (Metodo N) del solido: 63/37 S/R.

Le acque madri sono concentrate sotto vuoto a dare (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (S>98%, 0.940 g, 2.319 mmol, Resa: 60%).

LC-MS: metodo A, rt = 0.98 min; (ES+), M+H⁺=406.

HPLC chirale: Metodo N, rt = 15.919 min.

STEP B:

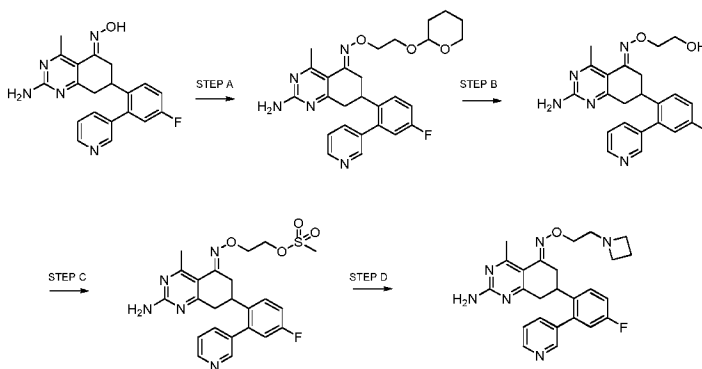
Si aggiunge 1M NaOH (10 mL, 10 mmol) ad una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-
5 piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-acetil ossima (S>98%) (0.940 g,
2.319 mmol) in MeOH (60 mL). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente
per 15 minuti. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il solido ottenuto è lavato con acqua,
filtrato e seccato sotto vuoto a dare (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-
diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (0.710 g, 1.954 mmol, Resa: 84%) come solido bianco.

10 HPLC chirale: Metodo N: rt = 10.83 min, S/R = 98/2.

LC-MS: Metodo C, rt = 1.71 min; (ES+) MH⁺: 364.18.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.91 (br. s., 1 H); 8.57 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.3,
0.9 Hz, 1 H); 7.77 (dt, *J*=7.9, 2.1 Hz, 1 H); 7.68 (dd, *J*=8.9, 6.0 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.8, 4.8, 0.9
Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.7, 2.9 Hz, 1 H); 7.10 (dd, *J*=9.7, 2.9 Hz, 1 H); 6.65 (s, 2 H); 3.01-3.12 (m,
15 1 H); 2.99 (dd, *J*=15.3, 12.0 Hz, 1 H); 2.79-2.92 (m, 1 H); 2.54-2.68 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H).

Esempio 3: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidino-1-il-etil)-ossima



STEP A:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (39.6 mg, 0.991 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.300 g, 0.826 mmol) in DMF (10 mL). Dopo 10 minuti, si aggiunge 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano (0.152 mL, 0.991 mmol) e la miscela è scaldata a 60°C per 4 ore. La sospensione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH 95/5) a dare il composto desiderato (0.281g, 0.572 mmol, Resa: 69%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.23 min; (ES+), M+H⁺ = 492.3.

STEP B:

10 Alla soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)etil ossima (0.280 g, 0.570 mmol) in DCM (6 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (0.712 mL, 2.85 mmol) e la reazione viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a temperatura ambiente. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è ripreso con H₂O, basificato con NH₄OH ed estratto con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e
15 portata a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH 95/5) a dare il composto desiderato (0.227 g, 0.557 mmol, Resa: 98%).

LC-MS: metodo A, rt = 0.96 min; (ES+), M+H⁺ = 408.2.

STEP C:

La miscela di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-idrossietil ossima (0.227 g, 0.557 mmol), TEA (0.078 mL, 0.557 mmol) e metansolfonil cloruro (70.2 mg, 0.613 mmol) in DCM (10 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Ulteriore metansolfonil cloruro (70.2 mg, 0.613 mmol) e TEA (0.078 mL, 0.557 mmol) vengono aggiunti e la soluzione è lasciata sotto agitazione per altre 3 ore.

La miscela è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 95/5 a 9/1) a dare il composto desiderato (0.186 g, 0.382 mmol, Resa: 69%).

LC-MS: metodo A, $\text{rt} = 1.05$ min; (ES+), $\text{M}+\text{H}^+ = 486.2$.

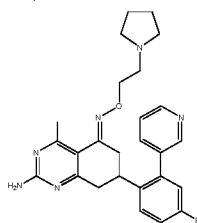
5 STEP D

Si aggiunge azetidina (0.305 g, 5.34 mmol) ad una soluzione di 2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil metansolfonato (0.098 g, 0.202 mmol) in DMF anidra (3 mL). La reazione in vial chiusa è scaldata in bagno ad olio a 50°C per 4 ore. La miscela è diluita con EtOAc- Et_2O (1/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/ NH_4OH da 98/2/0.1 a 95/5/0.5) a dare il prodotto desiderato (0.0415 g, 0.093 mmol, Resa: 46%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, $\text{rt} = 1.44$ min; (ES+) MH^+ : 447.27.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.57 (dd, 1 H); 8.52 (dd, 1 H); 7.76 (ddd, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.45 (ddd, 1 H); 7.31 (ddd, 1 H); 7.10 (dd, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 3.97 (t, 2 H); 3.07 (t, 4 H); 2.81-3.04 (m, 2 H); 2.55-2.67 (m, 5 H); 2.46 (s, 3 H); 1.93 (quin, 2 H).

Esempio 4: 2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-ossima



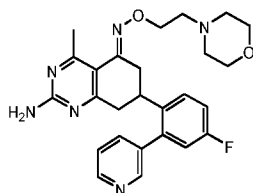
A una soluzione di 2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.10 g, 0.28 mmol) e 1-(2-cloroetil)-pirrolidina cloridrato (0.056 g,

0.33mmol) in DMF (4 mL) in un tubo chiuso si aggiunge NaH (0.035 g, 0.88 mmol) a RT. La risultante miscela di reazione è scaldata a 80°C durante tutta una notte. La miscela di reazione è raffreddata a RT. Il composto è dissolto in EtOAc (2x 20 mL) e lavato con acqua. La fase organica è lavata con acqua salata e anidrificata su Na₂SO₄. Il solvente è evaporato a dare un solido beige-arancio che viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente MeOH/DCM 2:20) a dare il
5 composto desiderato come solido incolore (0.070 g, Resa 55%).

LC-MS: Metodo O, rt = 2.44 min; (ES+), M+H⁺ = 461.

¹H-NMR (MeOD) δ (ppm): 8.54 (1 H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 8.50 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.81 (1 H, d, J=6.1 Hz), 7.57 (1 H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 7.49 (1 H, dd, J=7.6, 5.2 Hz), 7.22 (1 H, td, J=8.5, 2.7
10 Hz), 7.03 (1 H, dd, J=9.3, 2.9 Hz), 4.26 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.14 - 3.23 (1 H, m), 2.95 - 3.02 (2 H, m), 2.83 (2 H, t, J=5.8 Hz), 2.57 - 2.76 (6 H, m), 2.54 (3 H, s), 1.75 - 1.91 (4 H, m).

Esempio 5: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-morfolin-4-il-etil)-ossima



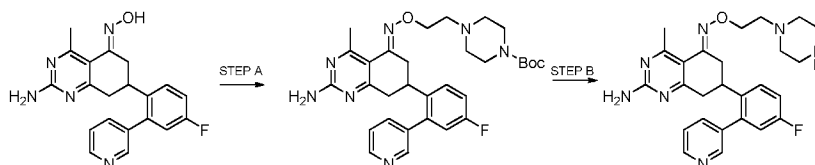
15 Il composto è stato sintetizzato seguendo la procedura dell'Esempio 4, utilizzando N-(2-cloroetil)morfolina invece di 1-(2-cloroetil)-pirrolidina cloridrato: solido incolore (0.056 g, Resa 50%).

LC-MS: Metodo O, rt = 2.35 min; (ES+), M+H⁺ = 477.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.52 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.76 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=8.8, 5.9 Hz), 7.45 (1 H, dd, J=7.7, 4.8 Hz), 7.31 (1 H, td, J=8.6, 2.9
20 Hz).

Hz), 7.11 (1 H, dd, $J=9.5, 2.9$ Hz), 6.79 (2 H, s), 4.14 (2 H, t, $J=5.9$ Hz), 3.54 (4 H, t, $J=4.6$ Hz), 2.96 - 3.05 (2 H, m), 2.88 (1 H, t, $J=12.3$ Hz), 2.54 - 2.63 (4 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.39 (4 H, br. s.).

Esempio 6: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-piperazin-1-il-etil)-ossima



STEP A:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (4 mL). Dopo 5 minuti, si aggiunge N-Boc-4-(2-bromoetil)piperazina (161 mg, 0.550 mmol) e la miscela è scaldata a 50°C per 1.5 ore. La sospensione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 99/1 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.111 g, 0.193 mmol, Resa: 70%).

LC-MS: metodo A, $\text{rt} = 1.60$ min; (ES⁺), $\text{M}+\text{H}^+ = 576.5$.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (dd, $J=4.84, 1.61$ Hz, 1 H); 8.53 (dd, $J=2.20, 0.73$ Hz, 1 H); 7.76 (ddd, $J=7.92, 2.35, 1.76$ Hz, 1 H); 7.66 (dd, $J=8.80, 5.87$ Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.78, 4.84, 0.88$ Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.73, 2.79$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.68, 2.93$ Hz, 1 H); 6.76 (s, 2 H); 4.15 (t, $J=5.87$ Hz, 2 H); 3.24-3.28 (m, 4 H); 2.94-3.08 (m, 2 H); 2.82-2.94 (m, 1 H); 2.54-2.66 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 2.32-2.39 (m, 4 H); 1.39 (s, 9 H).

STEP B:

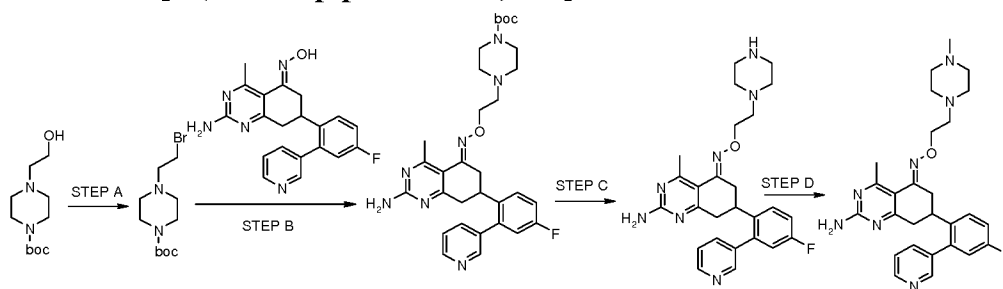
La miscela di N-Boc-4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperazina (0.103 g, 0.179 mmol) e 4M HCl in diossano (1 mL, 4.00 mmol) in DCM (4 mL) viene lasciata sotto agitazione per 6 ore a temperatura ambiente.

Il precipitato, filtrato e lavato con DCM, è sciolto in acqua, basificato con NH₄OH ed estratto con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.050 g, 0.105 mmol, Resa: 59%).

LC-MS: Metodo D, rt = 1.77 min; (ES+) MH⁺: 476.07.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.52 (dd, J=2.20, 0.73 Hz, 1 H); 7.76 (ddd, J=7.92, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.66 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.78, 4.84, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.76 (s, 2 H); 4.13 (t, J=6.02 Hz, 2 H); 2.95-3.09 (m, 2 H); 2.82-2.94 (m, 1 H); 2.74-2.81 (m, 4 H); 2.56-2.68 (m, 5 H); 2.45 (s, 3 H); 2.35-2.45 (m, 4 H).

Esempio 7: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-ossima



STEP A:

Una soluzione di tetrabromometano (1.58 g, 4.7 mmol) in DCM (10 mL) è gocciolata lentamente (30 min) in una soluzione di N-Boc-piperazina-4-etanolo (1 g, 4.34 mmol) e trifenilfosfina (1.23 g, 4.7 mmol) in DCM (10 mL) a 0°C. La reazione è fatta salire a temperatura ambiente ed agitata

per 20 h. Il solvente organico viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente etere di petrolio/EtOAc) a dare il prodotto desiderato (1 g, 3.38 mmol, Resa 78%) come olio incolore.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.41-3.47 (m, 6H); 2.81 (t, J = 6.00 Hz, 2H); 2.48 (t, J=6.00 Hz, 4H),
5 1.46 (s, 9H).

STEP B:

Sodio idruro (19,16 mg, 0.82 mmol) in DMF anidra (5 mL) è aggiunto a 0°C sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.25 g, 0.684 mmol) in DMF anidra (5 mL). Dopo 5
10 minuti, si aggiunge N-Boc-4-(2-bromoetil)piperazina (0.24 g, 0.82 mmol) sciolta in DMF anidra (5 mL) e la miscela è agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La sospensione è diluita con ghiaccio ed estratta con DCM (3 x 10 mL). La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto a dare il composto desiderato (0.395 g, 0.677 mmol, Resa: 99%) come solido marrone chiaro.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.60-8.61 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 7.58-7.61 (m, 1H); 7.33-7.42 (m, 1H); 7.13-7.19 (m, 1H); 6.95 (dd, J=2.70, 9.00 Hz, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.25 (t, J=6.00 Hz, 2H); 3.43 (t, J=6.00 Hz, 4H); 2.83-3.22 (m, 6H); 2.58 (s, 3H); 2.50-2.54 (m, 1H); 2.45 (t, J=3.00 Hz, 4H); 1.46 (s, 9H).

STEP C:

20 La miscela di N-Boc-4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperazina (0.395 g, 0.677 mmol) e 4M HCl in diossano (2 mL, 8.00 mmol) in DCM (4 mL) viene lasciata sotto agitazione per 5 ore a temperatura ambiente.

Il solvente è evaporato a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0.347 g, 0.677 mmol, Resa: 100%) come solido marrone chiaro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.60-8.62 (m, 1H); 8.55-8.00 (m, 1H); 7.59-7.61 (m, 1H); 7.33-7.42 (m, 1H); 7.14-7.18 (m, 1H); 6.94 (dd, $J=3.00, 9.00$ Hz, 1H); 4.25 (t, $J=6.00$ Hz, 2H); 5.00 (s, 2H);
5 2.96-3.02 (m, 4H); 2.72-2.84 (m, 4H); 2.49-2.54 (m, 6H); 2.22-0.00 (m, 4H).

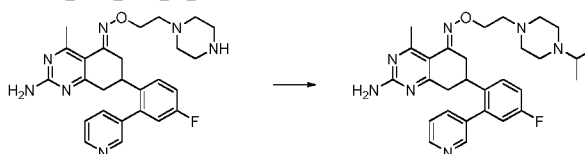
STEP D:

Una soluzione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperazina (130 mg, 0.273 mmol) e formaldeide (9 mg, 0.3 mmol) in MeOH (5 mL) è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Alla soluzione,
10 raffreddata a 0°C , si aggiunge NaBH_3CN (20 mg, 0.327 mmol). La reazione è fatta ritornare a temperatura ambiente e lasciata agitare per 20 ore. La reazione è versata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.024 g, 0.0489 mmol, Resa: 18%) come solido marrone.

15 LC-MS: Metodo M, $\text{rt} = 2.89$ min; (ES+) MH^+ : 490.2.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58 (dd, $J=4.7, 1.5$ Hz, 1 H); 8.52 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H); 7.76 (dt, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1 H); 7.66 (dd, $J=8.8, 5.9$ Hz, 1 H); 7.45 (dd, $J=7.5, 5.1$ Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.7, 2.9$ Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.13 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H); 2.80-3.15 (m, 3 H); 2.55-2.68 (m, 8 H); 2.45 (s, 3 H); 2.34-2.43 (m, 2 H); 2.25-2.33 (m, 2 H); 2.14 (s, 3 H).

20 **Esempio 8: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etil]-ossima**

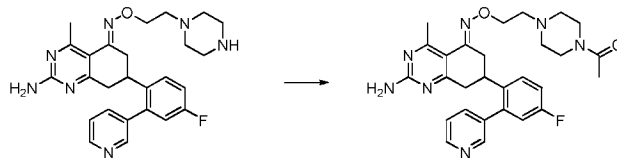


Si aggiunge 2-iodopropano (42.8 mg, 0.378 mmol) ad una sospensione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperazina (120 mg, 0.252 mmol), preparata come nello Step C dell'Esempio 7, e K₂CO₃ (51 mg, 0.378 mmol) in DMF (4 mL) a 0°C. La reazione è fatta risalire a temperatura ambiente e mantenuta in
 5 agitazione per 20 ore. La reazione è versata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo è purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.038 g, 0.0735 mmol, Resa: 34%) come solido marrone.

LC-MS: Metodo M, rt = 3.17 min; (ES+) MH⁺: 518.2.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.52 (d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.76 (dt, J=7.7, 2.0 Hz, 1 H); 7.66 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H); 7.10 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.12 (t, J=5.9 Hz, 2 H); 2.80-3.12 (m, 3 H); 2.53-2.68 (m, 5 H); 2.45 (s, 3 H); 2.34-2.43 (m, 8 H); 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6 H).

Esempio 9: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-ossima



15

Si aggiunge acetil cloruro (9.8 mg, 0.126 mmol) ad una soluzione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (70 mg, 0.126 mmol), preparata come nello Step C dell'Esempio 7, e TEA (19 mg, 0.189 mmol) in DMF (4 mL) a 0°C. La reazione è fatta risalire a temperatura ambiente e mantenuta in agitazione per 2
 20 ore. La reazione è versata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo è purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.042 g, 0.081 mmol, Resa: 64%) come solido marrone.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H); 7.77 (dt, *J*=7.9, 1.9 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.46 (dd, *J*=7.9, 4.7 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.6, 2.8 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.16 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H); 3.34-3.46 (m, 4 H); 2.80-3.10 (m, 3 H); 2.62 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H); 2.54-2.69 (m, 2 H); 2.46 (s, 3 H); 2.38-2.44 (m, 2 H); 2.35 (t, *J*=5.1 Hz, 2 H); 1.98 (s, 3 H).

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10 from a starting material (a 4-aminopyridine derivative with a 2-methyl-4-nitrophenyl group) through four steps (STEP A, STEP B, STEP C, STEP D).

The starting material is a 4-aminopyridine derivative with a 2-methyl-4-nitrophenyl group. The reaction proceeds through four steps:

- STEP A:** The starting material reacts with a 3,4-dihydro-2H-pyran derivative to form an intermediate where the hydroxyl group is protected as a tetrahydropyran ether.
- STEP B:** The intermediate from STEP A reacts with a reagent (likely a base or acid) to form an intermediate where the hydroxyl group is removed, resulting in a ketone or aldehyde group.
- STEP C:** The intermediate from STEP B reacts with a reagent (likely a sulfonamide) to form an intermediate where the hydroxyl group is protected as a methanesulfonyl ether (OMs).
- STEP D:** The intermediate from STEP C reacts with a reagent (likely a base or acid) to form the final product, compound 10, which is a 4-aminopyridine derivative with a 2-methyl-4-nitrophenyl group and a 2-methyl-4-nitrophenyl group.

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (26.4 mg, 0.660 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.200 g, 0.550 mmol) in DMF anidra (8 mL). Dopo 2 minuti, si aggiunge 2-(3-bromopropossi)tetraidro-2H-pirano (147 mg, 0.660 mmol) e la miscela è scaldata a 60°C per 2 ore. La sospensione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.253 g, 0.500 mmol, Resa: 91%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.28 min; (ES+), M+H⁺ = 506.3.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.35, 0.88 Hz, 1 H); 7.76 (ddd, *J*=7.92, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.80, 5.58 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.63, 4.70, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.80, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H);
5 4.39-4.62 (m, 1 H); 4.11 (t, *J*=6.31 Hz, 2 H); 3.59-3.78 (m, 2 H); 3.32-3.48 (m, 2 H); 2.77-3.13 (m, 3 H); 2.55-2.69 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 1.87 (quin, *J*=6.46 Hz, 2 H); 1.27-1.79 (m, 6 H).

STEP B:

La miscela di 2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-3-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)propil ossima (0.240 g, 0.475 mmol) e 4M HCl in diossano
10 (0.400 mL, 1.60 mmol) in DCM (4 mL) viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a temperatura ambiente. Il solido è filtrato e lavato con DCM, sciolto in acqua e basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato, lavato con acqua e seccato sotto vuoto a 40°C a dare il composto desiderato (0.114 g, 0.270 mmol, Resa: 57%).

LC-MS: metodo A, rt= 1.01 min; (ES+), M+H⁺ = 422.3.

15 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.58 (dd, *J*=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.54 (dd, *J*=2.35, 0.88 Hz, 1 H); 7.79 (ddd, *J*=8.00, 1.98, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.47 (ddd, *J*=7.78, 4.84, 0.88 Hz, 1 H); 7.32 (td, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.79 (br. s., 2 H); 4.10 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H); 3.46 (t, *J*=6.46 Hz, 3 H); 2.95-3.14 (m, 2 H); 2.80-2.95 (m, 1 H); 2.54-2.68 (m, 2 H); 2.46 (s, 3 H); 1.77 (quin, *J*=6.46 Hz, 2 H).

20 STEP C:

La miscela di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-3-idrossipropil ossima (0.105 g, 0.249 mmol), TEA (0.052 mL, 0.374 mmol) e metansolfonil cloruro (0.024 mL, 0.299 mmol) in DCM (15 mL) viene lasciata sotto agitazione a

temperatura ambiente per 3 ore, durante le quali si aggiungono ulteriori quantità di TEA (0.021 mL, 0.149 mmol) e metansolfonil cloruro (0.010 mL, 0.125 mmol). La miscela è diluita con DCM e lavata con soluzione al 5% di NaHCO₃. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98:2 a 95:5) a dare il prodotto desiderato (0.104 g, 0.208 mmol, Resa: 84%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.12 min; (ES⁺), M+H⁺ = 500.2.

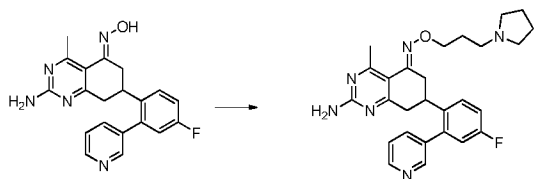
STEP D

Si aggiunge azetidina (0.298 g, 5.25 mmol) ad una soluzione di (E)-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)propil metansolfonato (0.237 g, 0.475 mmol) in CH₃CN anidro (4 mL). La reazione è scaldata, in vial chiusa, in bagno ad olio a 60°C per 5 ore. La miscela è diluita con EtOAc-Et₂O (1/1) e lavata con acqua, anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 96/4/0.4 a 95/5/0.5) a dare il prodotto desiderato (0.099 g, 0.215 mmol, Resa: 45%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.53 min; (ES⁺) MH⁺: 461.22.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, 1 H); 7.67 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, 1 H); 7.31 (dd, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.03 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 3.03 (t, J=6.7 Hz, 4 H); 2.95-3.02 (m, 1 H); 2.81-2.95 (m, 1 H); 2.55-2.66 (m, 3 H); 2.44 (s, 3 H); 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2 H); 1.91 (quin, J=6.9 Hz, 2 H); 1.58 (quin, J=6.7 Hz, 2 H).

Esempio 11: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ossima

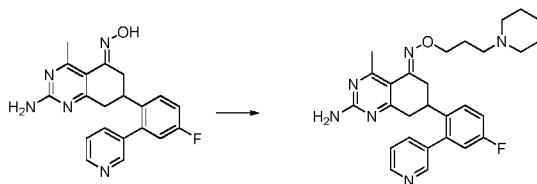


Tetrabutylammonio idrossido (0.077 g, 0.297 mmol) è aggiunto ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.090 g, 0.248 mmol) in THF (5 mL) ottenendo una soluzione a cui si addiziona 1-(3-iodopropil)pirrolidina (0.148 g, 0.619 mmol) prima di scaldare a riflusso per 8 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo è ripreso con DCM e lavato con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il prodotto ottenuto viene purificato con due successive colonne cromatografiche flash (la prima con eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 98/2/0.2 a 80/20/2 e la seconda con eluente DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.0582 g, 0.123 mmol, Resa: 50%) come solido beige.

LC-MS: Metodo B, rt = 3.61 min; (ES⁺) MH⁺: 475.05.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.35, 0.88 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, J=7.92, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.80, 5.58 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.85, 4.77, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.66, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.07 (t, J=6.46 Hz, 2 H); 2.95-3.09 (m, 2 H); 2.82-2.95 (m, 1 H); 2.53-2.67 (m, 4 H); 2.53-2.55 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 1.75-1.87 (m, 2 H); 1.58-1.75 (m, 4 H).

Esempio 12: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-1-il-propil)-ossima

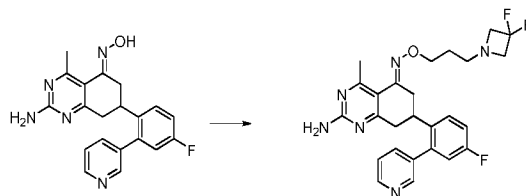


1-(3-Cloropropil)piperidina (0.080 g, 0.495 mmol) sciolta in DMF (1 mL) viene aggiunta sotto azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.150 g, 0.413 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (23.11 mg, 0.578 mmol) in DMF (2 mL). Si lascia agitare la soluzione a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH 9:1) a dare il prodotto desiderato (0.030 g, 0.061 mmol, Resa: 15%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo E, rt = 2.65 min; (ES+) MH⁺: 489.27.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.20, 0.73 Hz, 1 H); 7.76 (ddd, *J*=7.92, 2.35; 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.85, 4.77, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.66, 2.93 Hz, 1 H); 7.10 (dd, *J*=9.68, 2.93 Hz, 1 H); 6.73 (s, 2 H); 4.05 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H); 2.81-3.11 (m, 3 H); 2.54-2.67 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.18-2.35 (m, 6 H); 1.75 (m, *J*=7.04, 7.04, 6.90, 6.60 Hz, 2 H); 1.28-1.58 (m, 6 H).

Esempio 13: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-propil]-ossima



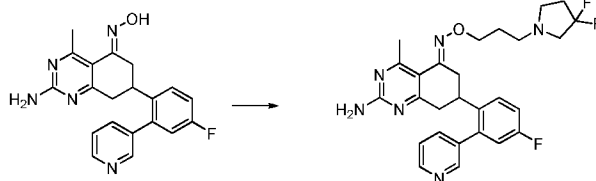
1-(3-Bromopropil)-3,3-difluoroazetidina (0.132 g, 0.617 mmol) viene aggiunta sotto azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.179 g, 0.493 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (24.66 mg, 0.617 mmol) in DMF (5 mL). Si lascia agitare la soluzione a 60°C per 4 ore. La reazione è

diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con due successive colonne cromatografiche flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.2) a dare il prodotto desiderato (0.024 g, 0.048 mmol, Resa: 8%) come solido giallo.

5 LC-MS: Metodo C, rt = 2.53 min; (ES+) MH⁺: 497.20.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.35, 0.59 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, *J*=8.00, 1.98, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.78, 4.84, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, 1 H), 6.74 (s, 2 H); 4.05 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H); 3.53 (t, *J*=12.47 Hz, 4 H); 2.81-3.16 (m, 3 H); 2.54-2.67 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 1.66 (m, 10 *J*=6.79, 6.79, 6.68, 6.46 Hz, 2 H).

Esempio 14: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-ossima

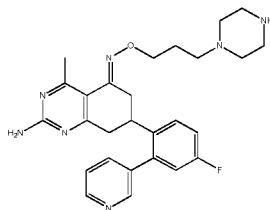


1-(3-Bromopropil)-3,3-difluoropirrolidina (0.035 g, 0.153 mmol) sciolta in DMF (1 mL) viene
 15 aggiunta sotto azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.056 g, 0.153 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (7.37 mg, 0.184 mmol) in DMF (1 mL). Si lascia agitare la soluzione a 60°C per 2 ore. La miscela è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione viene
 20 purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.3) a dare il prodotto desiderato (0.040 g, 0.078 mmol Resa: 51%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo C, rt = 1.83 min; (ES+) MH^+ : 511.09.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (dd, $J=4.84$, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, $J=2.35$, 0.88 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, $J=7.92$, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, $J=8.80$, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.85$, 4.77, 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.66$, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.68$, 2.64 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.07 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H); 2.85-3.14 (m, 3 H); 2.84 (t, $J=13.50$ Hz, 2 H); 2.53-2.72 (m, 6 H); 2.45 (s, 3 H); 2.04-2.33 (m, 2 H); 1.77 (m, 2 H).

Esempio 15: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperazin-1-il-propil)-ossima; trifluoroacetate

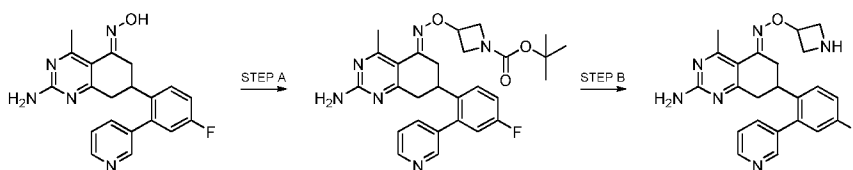


Il composto è stato sintetizzato seguendo la procedura dell'Esempio 4, utilizzando 1-(3-cloropropil)-piperazina invece di 1-(2-cloroetil)-pirrolidina cloridrato. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativo a dare il prodotto desiderato (0.020 g, Resa 15%), solido incolore.

LC-MS: Metodo O, rt = 2.24 min; (ES+), $M+H^+$ = 490.

1H -NMR (MeOD) δ (ppm): 8.78 (2 H, br. s.), 8.29 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 7.88 (1 H, br. s.), 7.67 (1 H, dd, $J=8.9$, 5.5 Hz), 7.32 (1 H, td, $J=8.5$, 2.7 Hz), 7.13 (1 H, dd, $J=9.0$, 2.9 Hz), 4.26 (2 H, t, $J=5.8$ Hz), 3.55 (8 H, br. s.), 3.16 - 3.30 (4 H, m), 3.01 - 3.10 (1 H, m), 2.93 (1 H, d, $J=16.5$ Hz), 2.68 - 2.76 (3 H, m), 2.66 (1 H, s), 2.13 - 2.21 (2 H, m).

Esempio 16: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il-ossima



STEP A:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.594 g, 14.86 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (4.5 g, 12.38 mmol) in DMF anidra (100 mL). Dopo 10 minuti, si aggiunge N-Boc-3-iodoazetidina (4.56 g, 16.10 mmol) sciolta in DMF anidra (10 mL) e la miscela è scaldata a 50°C per 2 ore. La miscela è diluita con EtOAc/Et₂O (2/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 98/2/0.2 a 94/6/0.6) a dare il composto desiderato (4.21 g, 8.12 mmol, Resa: 66%).

STEP B:

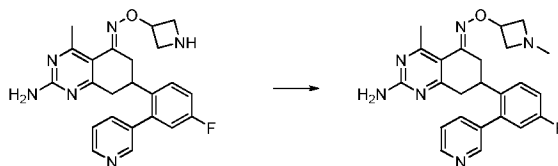
Ad una soluzione di (E)-N-Boc-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)azetidina (4.21 g, 8.12 mmol) in DCM (81 mL) è aggiunto TFA (9.65 mL, 130 mmol) diluito in DCM (10 mL), raffreddando con un bagno ad acqua. La reazione ottenuta viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a temperatura ambiente. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo solido è sciolto in acqua, basificato con NH₄OH ed estratto con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (3.35 g, 8.01 mmol, Resa: 99%).

LC-MS: Metodo E, rt = 1.33 min; (ES⁺) MH⁺: 419.39.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1H); 7.78 (dt, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H); 7.69 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1 H); 7.32

(td, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1H); 7.11 (dd, $J=9.5, 2.8$ Hz, 1H); 6.77 (s, 2 H); 4.91 (quin, 1 H); 3.48-3.68 (m, 4H); 2.81-3.15 (m, 3H); 2.55-2.70 (m, 2 H); 2.43 (s, 3H).

Esempio 17: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidina-3-il)-ossima



5

Una miscela di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (0.061 g, 0.146 mmol) (Esempio 16), formaldeide (0.012 mL, 0.160 mmol) e NaBH_3CN (10.99 mg, 0.175 mmol) in MeOH (2 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo ripreso con DCM e lavato con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/0.2) a dare il composto desiderato (0.035 g, 0.081 mmol, Resa: 56%) come solido bianco.

10

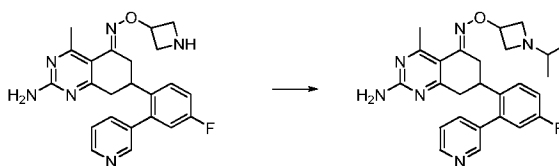
LC-MS: Metodo E, $r_t = 1.39$ min; (ES⁺) MH^+ : 433.09.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58 (dd, $J=4.69, 1.76$ Hz, 1 H); 8.54 (dd, $J=2.35, 0.88$ Hz, 1 H); 7.78 (ddd, $J=7.92, 2.35, 1.76$ Hz, 1 H); 7.68 (dd, $J=8.80, 5.87$ Hz, 1 H); 7.46 (ddd, $J=7.92, 4.69, 0.88$ Hz, 1 H); 7.32 (td, $J=8.66, 2.93$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.54, 2.79$ Hz, 1 H); 6.77 (s, 2 H); 4.71 (quin, $J=6.02, 5.82$ Hz, 1 H); 3.47-3.66 (m, 2 H); 2.78-3.17 (m, 4 H); 2.55-2.70 (m, 3 H); 2.43 (s, 3 H); 2.28 (s, 3 H).

15

Esempio 18: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-azetidina-3-il)-ossima

20

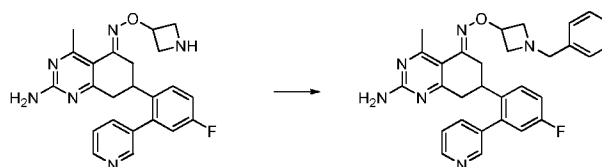


Ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetid-3-il ossima (Esempio 16) (0.060 g, 0.143 mmol) in DMF (2 mL) e TEA (0.040 mL, 0.287 mmol) è aggiunto 2-iodopropano (0.017 mL, 0.172 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 giorni ed a 50°C per 4 ore. La miscela è diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è lavata con acqua e soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.2) a dare il prodotto desiderato (0.020 g, 0.043 mmol, Resa: 30%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo F, rt = 6.80 min; (ES+) MH⁺: 461.24.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.20, 0.73 Hz, 1 H); 7.78 (ddd, J=8.07, 1.91, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.95, 5.72 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.63, 4.70, 0.59 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.77 (s, 2 H); 4.67 (quin, J=5.80 Hz, 1 H); 3.46 (t, J=6.75 Hz, 2 H); 2.81-3.14 (m, 5 H); 2.55-2.70 (m, 3 H); 2.43 (s, 3 H); 0.86 (d, J=6.16 Hz, 6 H).

Esempio 19: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-azetid-3-il)-ossima



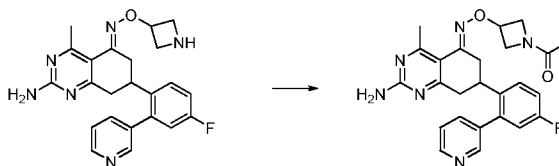
Ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetid-3-il ossima (Esempio 16) (0.070 g, 0.167 mmol) in DCM (2 mL).

DMF (0.5 mL) e TEA (0.070 mL, 0.502 mmol) è aggiunto benzil bromuro (0.022 mL, 0.184 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.2) a dare il prodotto desiderato (0.029 g, 0.057 mmol, Resa: 34%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 2.83 min; (ES+) MH⁺: 509.30.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.69, 1.76 Hz, 1 H); 8.55 (dd, *J*=2.35, 0.88 Hz, 1 H); 7.78 (ddd, *J*=8.00, 1.98, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.85, 4.77, 0.88 Hz, 1 H); 7.19-7.39 (m, 6 H); 7.11 (dd, *J*=9.68, 2.93 Hz, 1 H); 6.78 (s, 2 H); 4.77 (quin, *J*=5.92, 5.72 Hz, 1 H); 3.62 (s, 2 H); 3.51 (t, *J*=6.90 Hz, 2 H); 2.84-3.16 (m, 5 H); 2.55-2.72 (m, 2 H); 2.43 (s, 3 H).

Esempio 20: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidina-3-il)-ossima

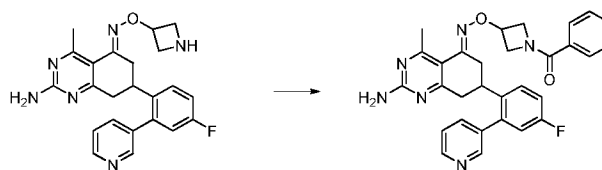


Si aggiunge acetil cloruro (0.014 mL, 0.201 mmol) ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (Esempio 16) (0.070 g, 0.167 mmol) e TEA (0.047 mL, 0.335 mmol) in DCM (2 mL). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore prima di essere diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH 95/5) a dare il prodotto desiderato (0.050 g, 0.108 mmol, Resa: 64%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.74 min; (ES+) MH^+ : 461.17.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (dt, $J=5.0$, 1.5 Hz, 1 H); 8.54 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H); 7.75-7.84 (m, 1 H); 7.62-7.75 (m, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.8$, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.26-7.38 (m, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.5$, 2.8 Hz, 1 H); 6.82 (s, 2 H); 4.83-5.00 (m, 1 H); 4.26-4.45 (m, 1 H); 3.99-4.18 (m, 2 H);
5 3.72-3.89 (m, 1 H); 2.82-3.20 (m, 3 H); 2.55-2.70 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H); 1.76 (d, $J=1.5$ Hz, 3 H).

Esempio 21: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-azetidina-3-il)-ossima

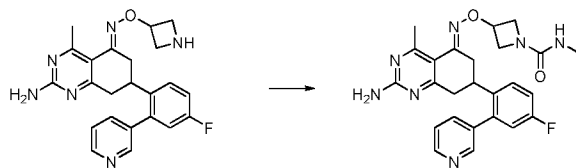


Si aggiunge benzoil cloruro (0.018 mL, 0.158 mmol) ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima
10 (Esempio 16) (0.055 g, 0.131 mmol) e TEA (0.037 mL, 0.263 mmol) in DCM (2 mL) e DMF (qualche goccia). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora prima di essere diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna
15 cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.2) a dare il prodotto desiderato (0.040 g, 0.077 mmol, Resa: 59%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 3.21 min; (ES+) MH^+ : 523.35.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.56 (dd, $J=4.55$, 1.32 Hz, 1 H); 8.54 (dd, $J=2.35$, 0.88 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, $J=8.07$, 1.91, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, $J=8.51$, 5.87 Hz, 1 H); 7.60-7.65 (m, 2 H); 7.40-
20 7.57 (m, 4 H); 7.31 (td, $J=8.66$, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.54$, 2.79 Hz, 1 H); 6.81 (s, 2 H); 4.87-5.08 (m, 1 H); 4.4-4.64 (m, 1 H); 4.18-4.39 (m, 2 H); 3.83-4.18 (m, 1 H); 2.84-3.19 (m, 3 H); 2.55-2.72 (m, 2 H); 2.40 (s, 3 H).

Esempio 22: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metilamminocarbonil-azetidina-3-il)-ossima

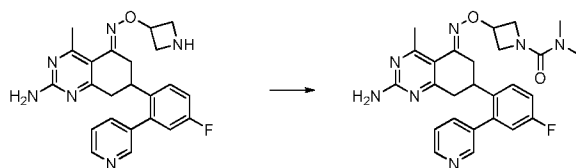


Si aggiunge 2,5-diossopirrolidin-1-il metilcarbammato (0.054 g, 0.313 mmol) ad una soluzione di
 5 (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (Esempio 16) (0.109 g, 0.260 mmol) in DCM (10 mL) e TEA (0.073 mL, 0.521 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo è triturato con Et₂O ed ulteriormente purificato
 10 con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH 9/1) a dare il prodotto desiderato (0.060 g, 0.126 mmol, Resa: 48%) come solido beige.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.66 min; (ES⁺) MH⁺: 476.17.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.38-8.72 (m, 2 H); 7.77 (dt, J=7.78, 1.83 Hz, 1 H); 7.69 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=7.48, 4.55 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.80 (s, 1 H); 6.22 (q, J=1.00 Hz, 1 H); 4.76-5.05 (m, 1 H); 3.91-4.13 (m, 2 H); 3.67-3.91 (m, 2 H); 2.83-3.19 (m, 2 H); 2.57-2.77 (m, 2 H); 2.54 (d, J=1.00 Hz, 3 H); 2.41 (s, 3 H).

Esempio 23: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-dimetilamminocarbonil-azetidina-3-il)-ossima

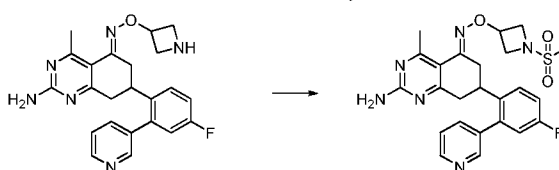


Si aggiunge cloruro-dimetilcarbammico (0.026 mL, 0.287 mmol) ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il ossima (Esempio 16) (0.100 g, 0.239 mmol) in DCM (10 mL) e TEA (0.067 mL, 0.478 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo diluito con acqua e basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato e cristallizzato con Et₂O a dare il prodotto desiderato (0.075 g, 0.153 mmol, Resa: 64%) come solido beige.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.96 min; (ES+) MH⁺: 490.23.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.35, 0.59 Hz, 1 H); 7.78 (ddd, J=8.07, 1.91, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.95, 5.72 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.63, 4.70, 0.59 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.51, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.80 (s, 2 H); 4.89 (tt, J=6.64, 4.22 Hz, 1 H); 4.03-4.20 (m, 2 H); 3.80-3.99 (m, 2 H); 2.85-3.16 (m, 3 H); 2.75 (s, 6 H); 2.58-2.72 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H).

Esempio 24: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metanesolfonil-azetidin-3-il)-ossima



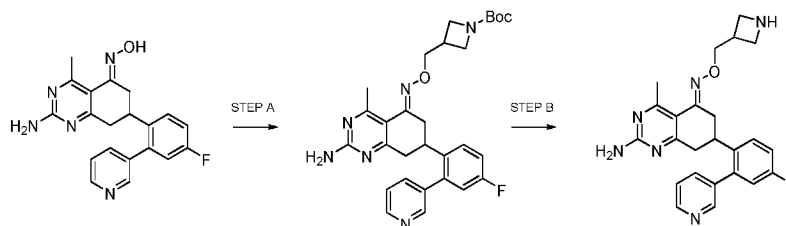
Si aggiunge metansolfonil-cloruro (0.026 mL, 0.330 mmol) ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il ossima (Esempio 16) (0.115 g, 0.275 mmol) in DCM (10 mL) e TEA (0.077 mL, 0.550 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo è diluito con acqua e basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato e stemperato con Et₂O prima di essere ulteriormente purificato con colonna cromatografica flash

(eluente DCM/MeOH 97/3) a dare il prodotto desiderato (0.070 g, 0.141 mmol, Resa: 56%) come solido beige.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.94 min; (ES+) MH⁺: 497.09.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, *J*=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.54 (dd, 1 H); 7.78 (ddd, *J*=8.00, 1.98, 1.76 Hz, 1 H); 7.69 (dd, *J*=8.66, 5.72 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, *J*=7.78, 4.84, 0.88 Hz, 1 H); 7.32 (td, *J*=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.82 (s, 2 H); 4.94 (tt, *J*=6.60, 4.84 Hz, 1 H); 4.11 (t, *J*=7.92 Hz, 2 H); 3.92 (dd, *J*=8.51, 4.40 Hz, 2 H); 3.03-3.19 (m, 2 H); 3.01 (s, 3 H); 2.82-3.00 (m, 1 H); 2.54-2.77 (m, 2 H); 2.44 (s, 3 H).

Esempio 25: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il-metil-ossima



STEP A:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.016 g, 0.396 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto alla soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.120 g, 0.330 mmol) in DMF anidra (5 mL). Alla miscela, lasciata agitare a temperatura ambiente per 5 minuti, si aggiunge N-Boc-3-(bromometil)azetidina (0.099 g, 0.396 mmol) prima di scaldare a 60°C per 2 ore. La reazione è raffreddata a temperatura ambiente ed ulteriore sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.007 g, 0.165 mmol) e N-Boc-3-(bromometil)azetidina (0.200 g, 0.800 mmol) vengono aggiunti e la miscela scaldata a 60°C per 2 ore. La miscela è diluita con EtOAc/Et₂O (2/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata

su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.103 g, 0.193 mmol, Resa: 59%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.35 min; (ES+), M+H⁺: 533.3.

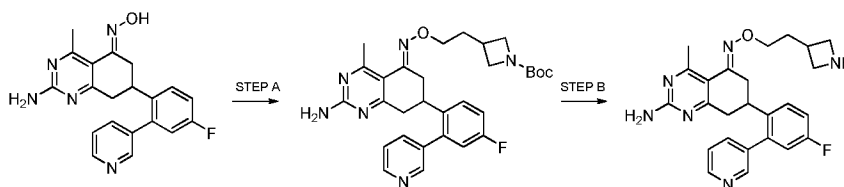
STEP B:

- 5 Ad una soluzione di (E)-N-Boc-3-((2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)metil)azetidina (0.095 g, 0.178 mmol) in DCM (4 mL) è aggiunto TFA (0.087 mL, 1.070 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente durante la notte. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo, sciolto in acqua, è basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato, lavato con acqua e purificato con colonna
10 cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.013 g, 0.029 mmol, Resa: 17%).

LC-MS: Metodo E, rt = 1.46 min; (ES+) MH⁺: 433.2.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, 1 H); 8.53 (dd, 1 H); 7.77 (ddd, 1 H); 7.62-7.72 (m, 1 H); 7.41-7.50 (m, 1 H); 7.32 (ddd, 1 H); 7.11 (dd, 1 H); 6.77 (s, 2 H); 4.19 (d, 2 H); 3.73 (t, 2 H); 3.51
15 (dd, 2 H); 2.79-3.11 (m, 5 H); 2.55-2.69 (m, 2 H); 2.44 (s, 3 H).

Esempio 26: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-3-il-etil)-ossima



STEP A:

- 20 Sodio idruro (60% dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto a (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima

(Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) sciolto in DMF anidra (4 mL) e la miscela lasciata agitare a temperatura ambiente per 5 minuti. Alla miscela si aggiunge N-Boc-3-(2-bromoetil)azetidina (0.087 g, 0.330 mmol) lasciando agitare a 60°C per 1 ora. Si diluisce con EtOAc/Et₂O (2/1) e si lava con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene
5 purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.131 g, 0.240 mmol, Resa: 87%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.33 min; (ES+), M+H⁺ = 547.4.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.20, 0.73 Hz, 1 H);
7.77 (ddd, J=7.92, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.85, 4.77,
10 0.88 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.66, 2.64 Hz, 1 H); 7.10 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.02
(t, J=6.02 Hz, 2 H); 3.82-3.97 (m, 2 H); 3.39-3.55 (m, 2 H); 2.79-3.11 (m, 3 H); 2.54-2.65 (m, 3
H); 2.45 (s, 3 H); 1.88 (q, J=7.04 Hz, 2 H); 1.34 (s, 9 H).

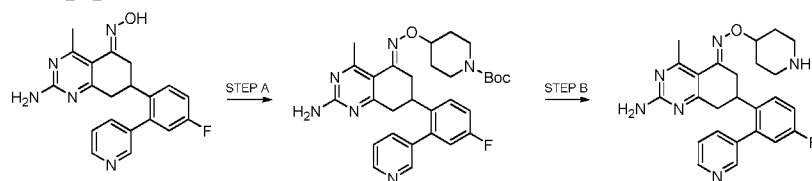
STEP B:

Ad una soluzione di N-Boc-3-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-
15 6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)azetidina (0.122 g, 0.223 mmol) in DCM (3 mL) si
aggiunge 4M HCl in diossano (500 µL, 2.000 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a
temperatura ambiente per 1.5 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo solido è
sciolto in acqua e basificato con NH₄OH ed estratto con EtOAc. La fase organica è anidrificata su
Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con colonna cromatografica flash
20 (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.020 g,
0.045 mmol, Resa: 20%) come solido beige.

LC-MS: Metodo D, rt = 1.79 min; (ES+) MH⁺: 447.3.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, *J*=4.70, 1.47 Hz, 1 H); 8.53 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, *J*=8.07, 1.91, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.46 (dd, *J*=7.34, 4.99 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.68, 2.64 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.00 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H); 3.54-3.68 (m, 2 H); 2.79-3.21 (m, 4 H); 2.57-2.77 (m, 4 H); 2.46 (s, 3 H); 1.81-1.93 (m, 2 H).

Esempio 27: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima



STEP A:

Ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.400 g, 1.102 mmol) in DMF anidra (20 mL) si aggiunge sotto atmosfera d'azoto sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.355 g, 8.87 mmol) in porzioni di circa 30 mg ciascuna intervallate da 15 minuti di agitazione e dalla successiva aggiunta di una soluzione di N-Boc-4-iodopiperidina (Intermedio 5) (2.76 g, 8.87 mmol; circa 0.208 g di iodo-derivato per ogni aggiunta) in DMF (2.6 mL). Dopo 8 ore le aggiunte vengono completate (12 aggiunte in totale). La miscela è diluita con EtOAc e lavata con soluzione satura di NH₄Cl. La fase acquosa è estratta con EtOAc e la fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, separata, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 97/3) a dare il composto desiderato (0.434 g, 0.795 mmol Resa: 72%) come solido giallo.

LC-MS: metodo A, rt= 1.37 min; (ES⁺), M+H⁺: 547.3.

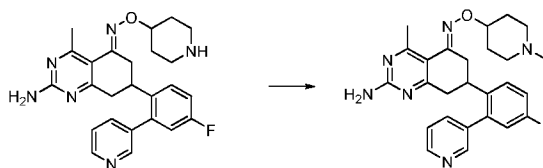
STEP B:

Ad una soluzione di (E)-N-Boc-4-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)piperidina (0.434 g, 0.795 mmol) in DCM (20.7 mL) è aggiunto 4M HCl in diossano (2.269 mL, 9.08 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5.5 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo lavato con DCM e filtrato. Il solido è sciolto nella minima quantità d'acqua e basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato e seccato sotto vuoto a dare il prodotto desiderato (0.296 g, 0.664 mmol, Resa: 84%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.45 min; (ES+) MH⁺: 447.22.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.77 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.8 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.6, 2.8 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.72 (s, 2 H); 3.89-4.20 (m, 1 H); 2.82-3.16 (m, 6 H); 2.55-2.70 (m, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.71-1.97 (m, 2 H); 1.28-1.58 (m, 2 H).

Esempio 28: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-piperidin-4-il)-ossima



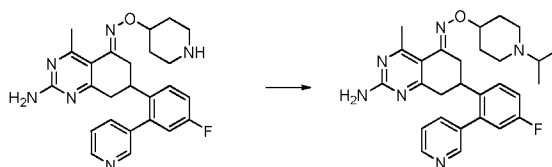
Una miscela di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il ossima (0.1 g, 0.224 mmol) (Esempio 27), formaldeide (0.018 mL, 0.246 mmol) e NaBH₃CN (0.017 g, 0.269 mmol) in MeOH (3 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente durante la notte. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto in DCM e lavato con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH

95/5/0.5) a dare il composto desiderato (0.065 g, 0.141 mmol, Resa: 63%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo G, rt = 3.10 min; (ES+) MH⁺: 461.27.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.77 (dt, J=7.6, 2.3 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1 H); 7.32 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1 H); 6.72 (s, 2 H); 3.88-4.13 (m, 1 H); 2.81-3.14 (m, 3 H); 2.54-2.69 (m, 4 H); 2.44 (s, 3 H); 2.15 (s, 3 H); 2.01-2.13 (m, 2 H); 1.78-1.96 (m, 2 H); 1.51-1.74 (m, 2 H).

Esempio 29: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-piperidin-4-il)-ossima



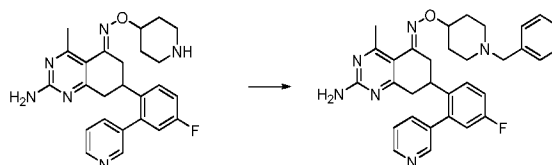
2-Iodopropano (0.027 mL, 0.269 mmol) è aggiunto ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il ossima (0.1 g, 0.224 mmol) (Esempio 27) in DMF anidra (3 mL) e TEA (0.062 mL, 0.448 mmol). La miscela
15 ottenuta è scaldata a 60°C per una notte e poi diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5) a dare il composto desiderato (0.014 g, 0.029 mmol, Resa: 13%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo I, rt = 13.24 min; (ES+) MH⁺: 489.33.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.57 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1 H); 7.56-7.65 (m, 1 H); 7.39-7.47 (m, 1 H); 7.36 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1 H); 7.18 (td, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H); 6.96 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H); 4.94 (s, 2 H); 3.97-4.26 (m, 1 H); 3.20 (ddd, J=17.6, 4.4, 2.3 Hz, 1

H); 2.98-3.12 (m, 1 H); 2.91 (dd, $J=15.8, 12.0$ Hz, 1 H); 2.68-2.83 (m, 4 H); 2.61 (s, 3 H); 2.58 (dd, $J=17.6, 12.0$ Hz, 1 H); 2.27-2.42 (m, 2 H); 1.91-2.09 (m, 2 H); 1.65-1.86 (m, 2 H); 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 6 H).

Esempio 30: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-piperidin-4-il)-ossima

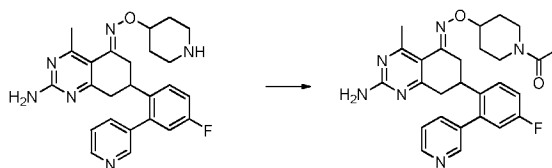


Si aggiunge benzil bromuro (0.017 mL, 0.140 mmol) ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il ossima (0.057 g, 0.128 mmol) (Esempio 27) in DCM (2 mL) e TEA (0.053 mL, 0.383 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per tre giorni. Si aggiunge ulteriore benzil bromuro (7.58 μ l, 0.064 mmol) e la miscela è agitata per ancora 24 ore. La reazione è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/ NH_4OH da 100/0/0 a 98/2/0.2) a dare il composto desiderato (0.055 g, 0.102 mmol Resa: 80%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo E, $r_t = 2.76$ min; (ES+) MH^+ : 537.26.

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58 (dd, $J=4.84, 1.61$ Hz, 1 H); 8.54 (dd, $J=2.35, 0.88$ Hz, 1 H); 7.77 (ddd, $J=7.92, 2.35, 1.76$ Hz, 1 H); 7.67 (dd, $J=8.95, 5.72$ Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.85, 4.77, 0.88$ Hz, 1 H); 7.27-7.37 (m, 5 H); 7.19-7.27 (m, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.54, 2.79$ Hz, 1 H); 6.72 (s, 2 H); 3.90-4.20 (m, 1 H); 3.46 (s, 2 H); 2.79-3.13 (m, 2 H); 2.55-2.68 (m, 5 H); 2.44 (s, 3 H); 2.11-2.24 (m, 2 H); 1.79-1.96 (m, 2 H); 1.47-1.71 (m, 2 H).

Esempio 31: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-piperidin-4-il)-ossima

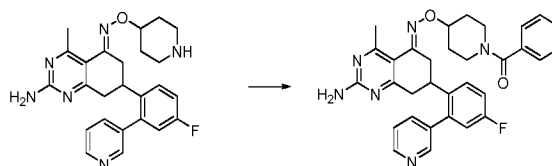


Si aggiunge acetil cloruro (0.016 mL, 0.224 mmol) ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il ossima (0.100 g, 0.224 mmol) (Esempio 27) in DCM (3 mL) e TEA (0.047 mL, 0.336 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore prima di diluirla con DCM e lavarla con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.3) a dare il composto desiderato (0.088 g, 0.180 mmol, Resa: 80%) come solido giallo pallido.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.98 min; (ES⁺) MH⁺: 489.12.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.35-8.77 (m, 2 H); 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1 H); 7.62-7.73 (m, 1 H); 7.44 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.6, 2.5 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 4.17-4.42 (m, 1 H); 3.63-3.82 (m, 1 H); 3.46-3.63 (m, 1 H); 2.80-3.26 (m, 5 H); 2.55-2.68 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.00 (s, 3 H); 1.72-1.97 (m, 2 H); 1.33-1.72 (m, 2 H).

Esempio 32: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-piperidin-4-il)-ossima



Si aggiunge benzoil cloruro (0.015 mL, 0.129 mmol) ad una sospensione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il ossima (0.046

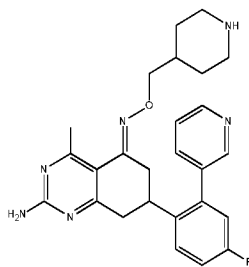
g, 0.103 mmol) (Esempio 27) in DCM (2 mL) e TEA (0.043 mL, 0.309 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per la notte prima di essere diluita con DCM e lavata con acqua e soluzione satura di NaCl. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per triturazione con isopropanolo a dare il composto desiderato

5 (0.035 g, 0.064 mmol, Resa: 62%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 3.25 min; (ES+) MH⁺: 551.24.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.35, 0.59 Hz, 1 H); 7.78 (ddd, J=7.92, 2.35, 1.76 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.80, 5.58 Hz, 1 H); 7.36-7.49 (m, 6 H); 7.32 (td, J=8.66, 2.93 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.23-4.46 (m, 1 H);
10 3.34-4.01 (m, 4 H); 2.80-3.19 (m, 3 H); 2.55-2.70 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 1.91 (bs, 2 H); 1.64 (bs, 2 H).

Esempio 33: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-metil-ossima



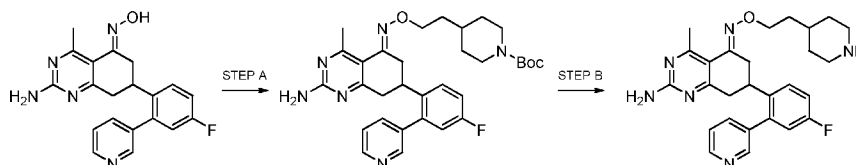
15 Il composto è stato sintetizzato seguendo la procedura dell'Esempio 26, utilizzando N-Boc-4-bromometil-piperidine invece di N-Boc-3-(2-bromoetil)azetidina: solido beige (0.080 g, Resa 18%).

LC-MS: Metodo O, rt = 2.53 min; (ES+), M+H⁺ = 461.

¹H-NMR (MeOD) δ (ppm): 8.97 (1 H, s), 8.90 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.63 (1 H, d, J=8.2 Hz), 8.16 (1
20 H, dd, J=7.8, 6.0 Hz), 7.74 (1 H, dd, J=8.9, 5.5 Hz), 7.38 (1 H, td, J=8.5, 2.7 Hz), 7.20 (1 H, dd,

J=8.9, 2.7 Hz), 4.06 - 4.17 (2 H, m), 3.42 (2 H, d, J=11.3 Hz), 3.22 - 3.29 (2 H, m), 2.95 - 3.14 (4 H, m), 2.72 - 2.83 (4 H, m), 2.11 (1 H, br. s.), 1.96 (2 H, d, J=14.0 Hz), 1.52 - 1.65 (2 H, m)

Esempio 34: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-etil-ossima



STEP A:

N-Boc-4-(2-bromoetil)piperidina (0.289 g, 0.991 mmol) è sciolta in DMF anidra (3 mL) e gocciolata in una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.3 g, 0.826 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.043 g, 1.073 mmol) in DMF anidra (6 mL). La miscela, scaldata a 60°C per 5 ore, è diluita con EtOAc e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente Etere di petrolio/EtOAc 9/1) a dare il composto desiderato (0.210 g, 0.365 mmol, Resa: 44%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.45 min; (ES⁺), M+H⁺: 575.3.

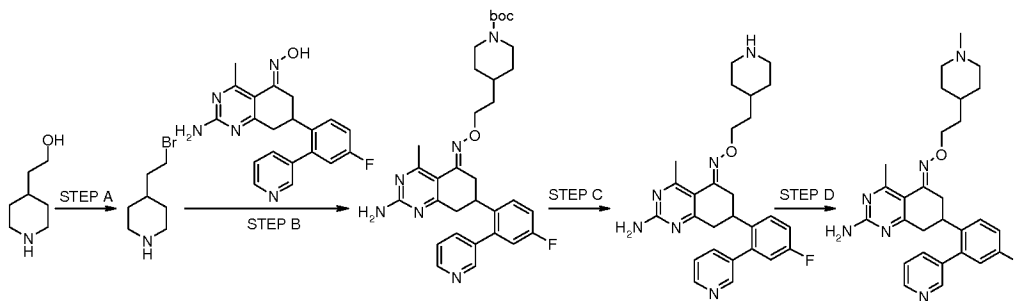
STEP B:

Una miscela di (E)-N-Boc-4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (0.210 g, 0.365 mmol) e TFA (0.450 mL, 5.85 mmol) in DCM (8 mL) è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. La miscela è diluita con DCM e lavata con soluzione 1M K₂CO₃. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per triturazione con Et₂O a dare il composto desiderato (0.150 g, 0.316 mmol, Resa: 86%).

LC-MS: Metodo E, rt = 1.67 min; (ES⁺) MH⁺: 475.18.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.7, 1.8 Hz, 1 H); 8.52 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1 H); 7.76 (dt, *J*=7.9, 2.3 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.6, 2.8 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.07 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H); 2.81-3.10 (m, 5 H); 2.54-2.67 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.35-2.48 (m, 2 H); 1.48-1.65 (m, 4 H); 1.31-1.47 (m, 1 H); 1.02 (qd, *J*=11.7, 3.5 Hz, 2 H).

Esempio 35: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-ossima



STEP A:

Una soluzione di tetrabromometano (874 mg, 2.6 mmol) in DCM (10 mL) è gocciolata lentamente (30 min) in una soluzione di N-Boc-piperidina-4-etanolo (550 mg, 0.002.3 mmol) e trifenilfosfina (681 mg, 2.6 mol) in DCM (10 mL) a 0°C. La reazione è fatta salire a temperatura ambiente e agitata per 20 h. Il solvente organico viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente etere di petrolio AcOEt) a dare il prodotto desiderato (0.59 g, 2 mmol, Resa: 84%) come olio incolore.

STEP B:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (7.8 mg, 0.328 mmol) è aggiunto a 0°C sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (4 mL). Dopo 5 minuti, si aggiunge N-Boc-4-(2-bromoetil)piperidina (96 mg, 0.328 mmol) sciolta in DMF (5mL)

e la miscela è agitata a temperatura ambiente per 3 ore e poi 1 ora a 50°C. La sospensione è diluita con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto a dare il composto desiderato (0.120 g, 0.208 mmol, Resa: 76%).

STEP C:

- 5 La miscela di N-Boc-4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (0.120 g, 0.209 mmol) e 4M HCl in diossano (2 mL, 8.00 mmol) in DCM (4 mL) viene lasciata sotto agitazione per 5 ore a temperatura ambiente. Il solvente è evaporato a pressione ridotta a dare il composto desiderato (0.100 g, 0.195 mmol, Resa: 94%).

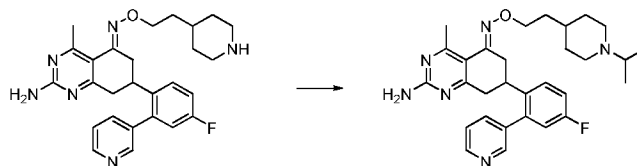
10 STEP D:

- Una soluzione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (145 mg, 0.302 mmol) e formaldeide (10 mg, 0.335 mmol) in MeOH (10 mL) è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Alla soluzione raffreddata a 0°C si aggiunge NaBH₃CN (22.7 mg, 0.362 mmol). La reazione è fatta ritornare a
15 temperatura ambiente e agitata per 20 ore. La reazione è versata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo è purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.027 g, 0.0563 mmol, Resa: 18%) come solido scuro.

LC-MS: Metodo M, rt = 3.16 min; (ES+) MH⁺: 489.2.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (d, J=3.81 Hz, 1 H); 8.53 (s, 1 H); 7.76 (dt, J=7.85, 1.94 Hz, 1 H); 7.66 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=7.63, 4.69 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.66, 2.64 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.68, 2.93 Hz, 1 H); 6.73 (s, 2 H); 4.07 (t, J=6.60 Hz, 2 H); 2.77-3.11 (m, 3 H); 2.54-2.77 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 2.13 (s, 3 H); 1.80 (t, J=10.42 Hz, 2 H); 1.58-1.69 (m, 2 H); 1.54 (q, J=6.75 Hz, 2 H); 1.25-1.35 (m, 1 H); 1.01-1.23 (m, 2 H).

Esempio 36: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-etil]-ossima

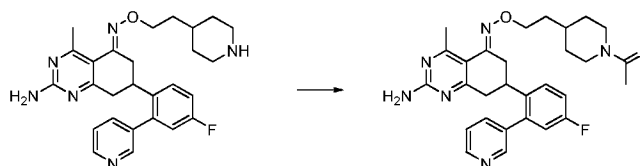


Si aggiunge 2-iodopropano (42.8 mg, 0.378 mmol) ad una sospensione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (118 mg, 0.248 mmol), preparata nello Step C dell'Esempio 35, e K_2CO_3 (51 mg, 0.372 mmol) in DMF (4 mL) a 0°C. La reazione è fatta risalire a temperatura ambiente e mantenuta in agitazione per 20 ore. La reazione è gettata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo è purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.038 g, 0.0736 mmol, Resa: 29%) come solido scuro.

LC-MS: Metodo M, rt = 3.28 min; (ES+) MH^+ : 517.2.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1 H); 8.52 (dd, $J=2.3$, 0.6 Hz, 1 H); 7.76 (dt, $J=8.0$, 1.9 Hz, 1 H); 7.66 (dd, $J=8.8$, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.8$, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.7$, 2.6 Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.5$, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.07 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H); 2.82-3.10 (m, 3 H); 2.54-2.81 (m, 5 H); 2.45 (s, 3 H); 1.96-2.19 (m, 2 H); 1.59-1.70 (m, 2 H); 1.54 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H); 1.02-1.20 (m, 3 H); 0.95 (d, $J=6.5$ Hz, 6 H).

Esempio 37: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-ossima

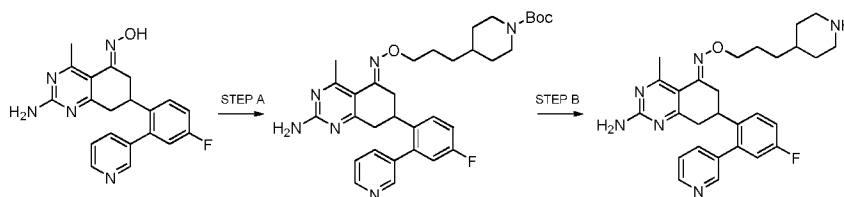


Si aggiunge acetil cloruro (12.3 mg, 0.157 mmol) ad una soluzione di 4-(2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)piperidina (75 mg, 0.157 mmol), preparata nello Step C dell'Esempio 35, e TEA (24 mg, 0.237 mmol) in DMF (4 mL) a 0°C. La reazione è fatta risalire a temperatura ambiente e mantenuta in agitazione per 2 ore. La reazione è versata in acqua fredda ed il solido formatosi è filtrato. Il grezzo è purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH) a dare il prodotto desiderato (0.032 g, 0.062 mmol, Resa: 38%) come solido marrone.

LC-MS: Metodo E, rt = 2.25 min; (ES+) MH⁺: 517.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.77 (dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H); 7.67 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.21-4.43 (m, 1 H); 4.09 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 3.62-3.91 (m, 1 H); 2.79-3.13 (m, 4 H); 2.55-2.60 (m, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.97 (s, 3 H); 1.39-1.78 (m, 5 H); 0.75-1.33 (m, 2 H).

Esempio 38: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-4-il-propil)-ossima



STEP A:

Sodio idruro (60%, dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (10 mL). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5 minuti prima di aggiungere

N-Boc-4-(3-bromopropil)piperidina (0.101 g, 0.330 mmol) e scaldare a 60°C per 2 ore. La miscela è diluita con EtOAc/Et₂O (1/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.101 g, 0.172 mmol, Resa: 62%).

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, 1 H); 8.52 (dd, 1 H); 7.76 (ddd, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.45 (ddd, 1 H); 7.31 (ddd, 1 H); 7.10 (dd, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.02 (t, 2 H); 3.79-3.97 (m, 2 H); 2.82-3.09 (m, 3 H); 2.55-2.70 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 1.53-1.71 (m, 4 H); 1.31-1.45 (m, 1 H); 1.39 (s, 9 H); 1.12-1.31 (m, 2 H); 0.79-1.05 (m, 2 H).

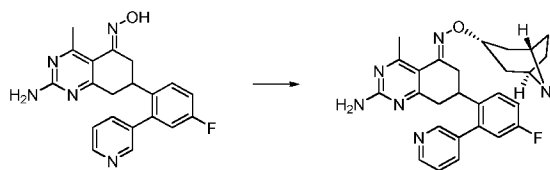
STEP B:

10 Ad una soluzione di (E)-N-Boc-4-(3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)propil)piperidina (0.101 g, 0.172 mmol) in DCM (5 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (300 µl, 1.200 mmol) e la miscela è lasciata ad agitare a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto in
15 colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.018 g, 0.037 mmol Resa: 22%).

LC-MS: Metodo E, rt = 1.87 min; (ES+) MH⁺: 489.25.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, 1 H); 8.53 (dd, 1 H); 7.76 (ddd, 1 H); 7.67 (dd, 1 H);
7.40-7.51 (m, 1 H); 7.31 (ddd, 1 H); 7.11 (dd, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.01 (t, 2 H); 2.79-3.11 (m, 5
20 H); 2.54-2.68 (m, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.46-1.70 (m, 4 H); 1.14-1.43 (m, 5 H); 0.93-1.14 (m, 2 H).

Esempio 39: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((1S,3R,5R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-ossima

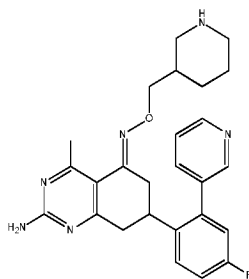


(1R,3R,5S)-8-metil-8-azabicclo[3.2.1]ottan-3-il metansolfonato (0.230 g, 1.049 mmol) è sciolto in DMF anidra (2 mL) e aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.150 g, 0.413 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.017 g, 0.413 mmol) in DMF anidra (2 mL). La miscela ottenuta viene lasciata sotto agitazione a 60°C per 5 ore. La reazione è spenta con acqua e concentrata sotto vuoto. Il residuo è prima purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 98/2) e successivamente con HPLC preparativo a dare il composto desiderato (0.015 g, 0.031 mmol, Resa: 8%) come solido giallo pallido.

10 LC-MS: Metodo H, rt = 4.94 min; (ES+) MH^+ : 487.31.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.93 (bs, 1 H); 8.58 (dd, 1 H); 8.53 (dd, 1 H); 7.78 (dt, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.48 (ddd, 1 H); 7.32 (td, 1 H); 7.12 (dd, 1 H); 6.80 (bs, 2 H); 4.32-4.62 (m, 1 H); 3.92 (bs, 2 H); 2.95-3.12 (m, 2 H); 2.79-2.95 (m, 1 H); 2.66 (d, 3 H); 2.53-2.64 (m, 3 H); 2.46 (s, 3 H); 2.09-2.25 (m, 3 H); 1.83-2.08 (m, 4 H).

15 **Esempio 40: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-3-il-metil-ossima**

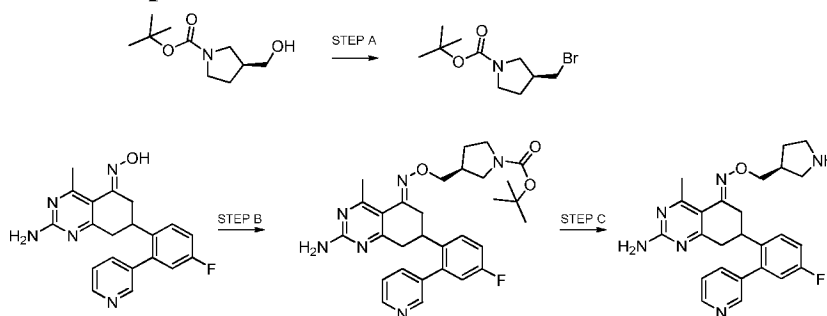


Il composto è stato sintetizzato seguendo la procedura dell'Esempio 26, utilizzando N-Boc-3-bromometil-piperidine invece di N-Boc-3-(2-bromoetil)azetidina: solido giallo-arancio (0.003 g, Resa 15%).

LC-MS: Metodo O, rt = 2.75 min; (ES+), M+H⁺ = 461.

¹H-NMR (MeOD) δ (ppm): 8.97 (1 H, br. s.), 8.87 - 8.94 (1 H, m), 8.62 (1 H, br. s.), 8.17 (1 H, br. s.), 7.74 (1 H, br. s.), 7.38 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.21 (1 H, dd, J=9.1, 2.2 Hz), 4.15 - 4.24 (1 H, m), 4.12 (1 H, br. s.), 3.41 - 3.49 (1 H, m), 3.23 (1 H, br. s.), 3.00 (1 H, br. s.), 2.91 - 2.97 (1 H, m), 2.80 - 2.85 (1 H, m), 2.76 (3 H, br. s.), 2.31 (1 H, br. s.), 1.96 (3 H, d, J=16.6 Hz), 1.35 - 1.42 (2 H, m), 1.29 (1 H, s), 0.87 - 1.00 (1 H, m).

10 Esempio 41: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(S)-1-pirrolidin-3-il-metil-ossima tricloridrato



STEP A:

Tetrabromometano (0.906 g, 2.73 mmol) e trifenilfosfina (0.717 g, 2.73 mmol) vengono aggiunti ad una soluzione di (S)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.500 g, 2.484 mmol) in DCM anidro (10 mL) a 0°C sotto atmosfera d'azoto. La miscela viene lasciata sotto agitazione a 0°C per 5 ore durante le quali si aggiunge altro tetrabromometano (0.906 g, 2.73 mmol). Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM 100%) a dare il composto desiderato (0.433 g, 1.64 mmol, Resa: 66%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.59 (dd, *J*=10.86, 7.34 Hz, 1 H); 3.49 (ddd, *J*=11.15, 8.22, 4.11 Hz, 1 H); 3.40 (d, *J*=6.75 Hz, 2 H); 3.28-3.37 (m, 1 H); 3.11 (dd, *J*=11.00, 7.48 Hz, 1 H); 2.45-2.73 (m, 1 H); 1.98-2.14 (m, 1 H); 1.64-1.79 (m, 1 H); 1.47 (s, 9 H).

STEP B:

5 Sodio idruro (60% dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (4 mL). La miscela è agitata a temperatura ambiente per 5 minuti prima di aggiungere (S)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.087 g, 0.330 mmol) e scaldare ad 80°C per la notte. Ulteriore sodio
10 idruro (60% dispersione in olio) (11.0 mg, 0.275 mmol) e (S)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.174 g, 0.660 mmol) vengono aggiunti sotto atmosfera d'azoto e la miscela è scaldata ad 80°C per la notte. La reazione è diluita con EtOAc/Et₂O (1/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.124 g, 0.227 mmol,
15 Resa: 82%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.81 min; (ES⁺), M+H⁺ = 547.4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.76-8.99 (m, 1 H); 8.30-8.49 (m, 1 H), 8.10-8.25 (m, 1 H); 7.51 (dd, *J*=8.95, 5.43 Hz, 1 H); 7.35 (dd, *J*=7.92, 2.64 Hz, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.51, 2.64 Hz, 1 H); 4.19-4.32 (m, 1 H); 3.92-4.19 (m, 1 H); 3.27-3.62 (m, 3 H); 2.95-3.27 (m, 5 H); 2.81 (s, 3 H); 2.48-2.72 (m,
20 3 H); 1.94-2.10 (m, 1 H); 1.59-1.78 (m, 1 H); 1.47 (s, 9 H).

STEP C:

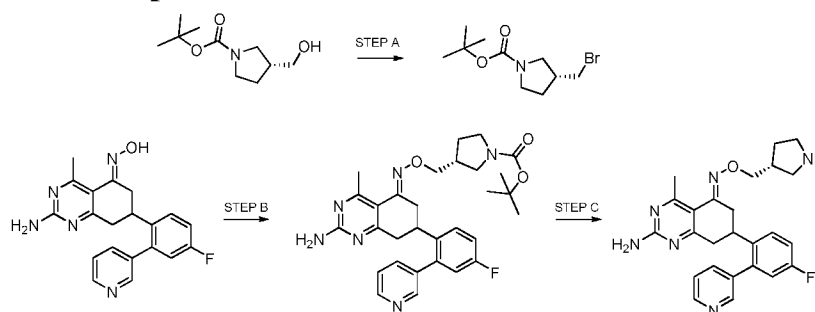
Ad una soluzione di (3S)-N-Boc-3-(((E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)metil)pirrolidina (0.115 g, 0.210 mmol) in DCM (3 mL)

si aggiunge 4M HCl in diossano (2 mL, 8.00 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Il prodotto è filtrato, lavato con DCM e seccato sotto vuoto ottenendo il composto desiderato (0.077g, 0.138 mmol, Resa: 65%) come sale tri-cloridrato.

LC-MS: Metodo D, rt = 1.76 min; (ES+) MH⁺: 447.45.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.25 (bs, 2 H); 8.68-8.87 (m, 2 H); 8.22 (d, J=8.51 Hz, 1 H); 7.82 (ddd, J=7.34, 6.02, 1.03 Hz, 1 H); 7.75 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H); 7.39 (td, J=8.58, 2.79 Hz, 1 H); 7.21 (dd, J=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J=10.86, 6.16 Hz, 1 H); 4.09 (dd, J=10.86, 7.04 Hz, 1 H); 3.04-3.33 (m, 5 H); 2.83-3.04 (m, 2 H); 2.61-2.82 (m, 3 H); 2.58 (s, 3 H); 1.92-2.11 (m, 1 H); 1.53-1.75 (m, 1 H).

10 **Esempio 42: 2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(R)-1-pirrolidin-3-il-metil-ossima tri-cloridrato**



STEP A:

15 Tetrabromometano (0.906 g, 2.73 mmol) e trifenilfosfina (0.717 g, 2.73 mmol) vengono aggiunti ad una soluzione di (R)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.500 g, 2.484 mmol) in DCM anidro (10 mL) a 0°C sotto atmosfera d'azoto. La miscela viene lasciata sotto agitazione a 0°C per 5 ore durante le quali si aggiunge altro tetrabromometano (0.906 g, 2.73 mmol). Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM 100%) a dare il composto desiderato (0.485 g, 1.84 mmol, Resa: 74%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.60 (dd, *J*=11.00, 7.48 Hz, 1 H); 3.50 (ddd, *J*=11.15, 8.22, 4.11 Hz, 1 H); 3.40 (d, *J*=7.04 Hz, 2 H); 3.28-3.38 (m, 1 H); 3.11 (dd, *J*=11.00, 7.48 Hz, 1 H); 2.45-2.74 (m, 1 H); 1.97-2.17 (m, 1 H); 1.65-1.88 (m, 1 H); 1.47 (s, 9 H).

STEP B:

- 5 Sodio idruro (60% dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (4 mL). La miscela è agitata a temperatura ambiente per 5 minuti prima di aggiungere (R)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.087 g, 0.330 mmol) e scaldare ad 80°C per la notte. Si aggiunge
- 10 ulteriore sodio idruro (60% dispersione in olio) (11.0 mg, 0.275 mmol) e ((R)-N-Boc-3-(bromometil)pirrolidina (0.174 g, 0.660 mmol) sotto atmosfera d'azoto e la reazione è scaldata ad 80°C per la notte. La reazione è diluita con EtOAc/Et₂O (1/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.130 g, 0.238 mmol,
- 15 Resa: 86%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.81 min; (ES⁺), M+H⁺ = 547.4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66-8.95 (m, 2 H); 8.17-8.34 (m, 1 H); 7.91-8.15 (m, 1 H); 7.48 (dd, 1 H); 7.32 (dd, 1 H); 4.17-4.34 (m, 1 H); 4.10 (d, 1 H); 2.92-3.62 (m, 8 H); 2.82 (s, 3 H); 2.44-2.76 (m, 3 H); 1.90-2.12 (m, 1 H); 1.58-1.82 (m, 1 H); 1.47 (s, 9 H).

20 STEP C:

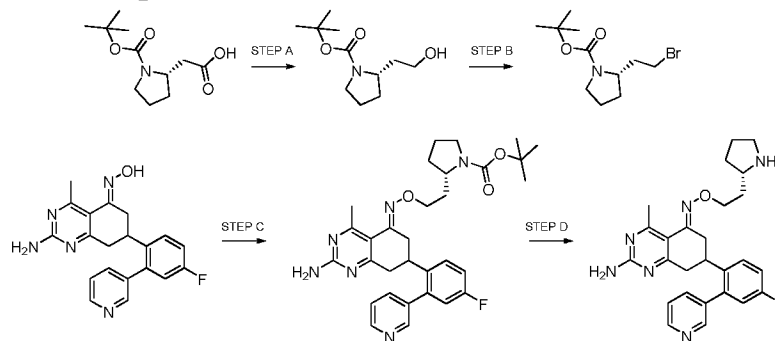
Ad una soluzione di (3R)-N-Boc-3-(((E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)metil)pirrolidina (0.115 g, 0.210 mmol) in DCM (3 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (2 mL, 8.00 mmol) e la reazione viene lasciata sotto agitazione a

temperatura ambiente per 3 ore. Il prodotto è filtrato, lavato con DCM e seccato sotto vuoto a dare il composto desiderato (0.036 g, 0.064 mmol, Resa: 29%) come tri-cloridrato.

LC-MS: Metodo D, rt = 1.76 min; (ES+) MH^+ : 447.48.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.29 (bs, 2 H); 8.61-8.92 (m, 2 H); 8.23 (d, $J=6.75$ Hz, 1 H); 7.81-7.91 (m, 1 H); 7.75 (dd, $J=8.80, 5.58$ Hz, 1 H); 7.40 (td, $J=8.58, 2.79$ Hz, 1 H); 7.22 (dd, $J=9.54, 2.79$ Hz, 1 H); 4.14 (dd, $J=10.86, 6.46$ Hz, 1 H); 4.09 (dd, $J=11.44, 7.63$ Hz, 1 H); 3.04-3.36 (m, 5 H); 2.85-3.04 (m, 2 H); 2.61-2.85 (m, 3 H); 2.58 (s, 3 H); 1.91-2.12 (m, 1 H); 1.56-1.76 (m, 1 H).

Esempio 43: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((S)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima



STEP A:

Si aggiunge, sotto atmosfera d'azoto, 4-metilmorfolina (0.441 g, 4.36 mmol) ad una soluzione di (S)-2-(N-Boc-pirrolidin-2-il)acido acetico (1.0 g, 4.36 mmol) in THF anidro (10 mL). La miscela è raffreddata con bagno di ghiaccio-NaCl e si gocciola isobutil cloroformiato (0.596 g, 4.36 mmol) in 10 minuti. La reazione viene lasciata sotto agitazione per 10 minuti e successivamente il precipitato bianco formatosi è filtrato e lavato con THF anidro (5 mL). Alla soluzione filtrata si aggiunge goccia a goccia una soluzione di $NaBH_4$ (0.224 g, 5.93 mmol) in acqua (3 mL) raffreddando con bagno di ghiaccio-NaCl. La reazione viene lasciata sotto agitazione a freddo per 1 ora. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è ripreso con EtOAc e lavato con

soluzione al 5% di acido citrico, soluzione al 5% di NaHCO_3 e soluzione satura di NaCl . La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente etere di petrolio/ EtOAc 7/3) a dare il composto desiderato (0.875 g, 4.06 mmol, Resa: 93%).

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 3.11-3.82 (m, 5 H); 1.57-2.05 (m, 6 H); 1.40 (s, 9 H).

STEP B:

Tetrabromometano (0.847 g, 2.55 mmol) e trifenilfosfina (0.670 g, 2.55 mmol) si aggiungono ad una soluzione di (S)-N-Boc-2-(2-idrossietil)pirrolidina (0.500 g, 2.322 mmol) in THF anidro (10 mL) a 0°C sotto atmosfera d'azoto. La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura
10 ambiente per 4 ore durante le quali si aggiunge altro tetrabromometano (0.847 g, 2.55 mmol). Il precipitato formatosi è filtrato e lavato con THF e la soluzione filtrata è concentrata sotto vuoto. Il residuo viene purificato con colonna cromatografica flash (etere di petrolio/ EtOAc da 9/1 a 8/2) a dare il composto desiderato (0.212 g, 0.762 mmol, Resa: 33%) che è usato direttamente nel passaggio successivo.

15 STEP C:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (13.21 mg, 0.330 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.100 g, 0.275 mmol) in DMF anidra (4 mL). La miscela è agitata a temperatura ambiente per 5 minuti prima di aggiungere (S)-N-Boc-2-(2-
20 bromoetil)pirrolidina (0.092 g, 0.330 mmol) e scaldare ad 60°C per 45 minuti. La reazione è diluita con $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ (1/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/ MeOH da 98/2 a 95/5) a dare il composto desiderato (0.098 g, 0.175 mmol, Resa: 64%).

LC-MS: metodo A, rt = 1.35 min; (ES+), M+H⁺: 561.4.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.57 (ddd, *J*=4.77, 2.42, 1.61 Hz, 1 H); 8.47-8.53 (m, 1 H); 7.76 (dt, *J*=7.92, 1.91 Hz, 1 H); 7.68 (ddd, *J*=8.66, 5.87, 2.79 Hz, 1 H); 7.44 (dd, *J*=7.78, 4.84 Hz, 1 H); 7.23-7.37 (m, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 3.90-4.24 (m, 2 H); 3.61-3.89 (m, 1 H); 3.12-3.25 (m, 2 H); 2.79-3.12 (m, 3 H); 2.55-2.68 (m, 2 H); 2.46 (d, 3 H); 1.51-2.06 (m, 6 H); 0.92-1.43 (m, 9 H).

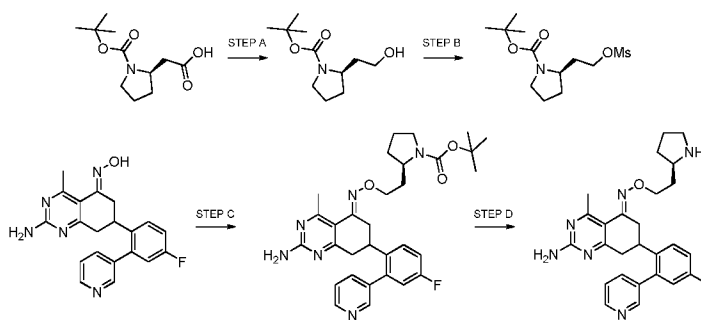
STEP D:

Ad una soluzione di (2S)-N-Boc-2-(2-((E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)pirrolidina (0.092 g, 0.164 mmol) in DCM (4 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (0.5 mL, 2.0 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo solido è sciolto in acqua, basificato con NH₄OH ed estratto con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 95/5/0.5 a 90/10/1) a dare il composto desiderato (0.044 g, 0.095 mmol, Resa: 58%).

LC-MS: Metodo D, rt = 2.31 min; (ES+) MH⁺: 461.40.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.84, 1.61 Hz, 1 H); 8.53 (dd, *J*=2.20, 0.73 Hz, 1 H); 7.76 (ddd, *J*=8.00, 1.98, 1.76 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.66, 5.72 Hz, 1 H); 7.45 (m, *J*=7.81, 4.88, 0.99, 0.99 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1 H); 7.11 (dd, *J*=9.54, 2.79 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.10 (t, *J*=6.60 Hz, 2 H); 2.77-3.13 (m, 5 H); 2.55-2.77 (m, 4 H); 2.45 (s, 3 H); 1.48-1.97 (m, 5 H); 1.08-1.32 (m, 1 H).

Esempio 44: 2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((R)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima



STEP A:

Sotto atmosfera d'azoto, si aggiunge 4-metilmorfolina (0.240 mL, 2.181 mmol) ad una soluzione di (R)-2-(N-Boc-pirrolidin-2-il)acido acetico (0.5 g, 2.181 mmol) in THF anidro (8 mL). La miscela è raffreddata con bagno di ghiaccio-NaCl e si gocciola isobutil cloroformiato (0.283 mL, 2.18 mmol) in 10 minuti. La reazione viene lasciata sotto agitazione per 10 minuti e successivamente il precipitato bianco formatosi è filtrato e lavato con THF anidro (6 mL). Alla soluzione filtrata, raffreddata con bagno di ghiaccio-NaCl, si aggiunge goccia a goccia una soluzione di NaBH₄ (0.112 g, 2.97 mmol) in acqua (3 mL). La reazione viene lasciata sotto agitazione a freddo per 1 ora. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è ripreso con EtOAc e lavato con soluzione al 5% di acido citrico, soluzione al 5% di NaHCO₃ e soluzione satura di NaCl. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente etere di petrolio/EtOAc 7/3) a dare il composto desiderato (0.470 g, 2.18 mmol, Resa: 100%).

STEP B:

Metansolfonil cloruro (0.081 mL, 1.047 mmol) è aggiunto a 0°C ad una soluzione di (R)-N-Boc-2-(2-idrossietil)pirrolidina (0.205 g, 0.952 mmol) e TEA (0.279 mL, 2.0 mmol) in DCM (3 mL). La reazione viene lasciata sotto agitazione per 1 ora a temperatura ambiente e poi lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo ottenuto (0.278 g, 0.948 mmol) è utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

LC-MS: metodo A, rt = 1.32; (ES+), M+H⁺: 394.0.

STEP C:

Sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.037 g, 0.921 mmol) è aggiunto sotto atmosfera d'azoto ad una soluzione di (E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Intermedio 1) (0.279 g, 0.768 mmol) in DMF anidra (2 mL). La miscela
5 è agitata a temperatura ambiente per 5 minuti prima di aggiungere (R)-N-Boc-2-(2-(metilsolfonilossi)etil)pirrolidina (0.270 g, 0.921 mmol) sciolta in DMF anidra (2 mL) e lasciare agitare a temperatura ambiente per la notte. La reazione è diluita con EtOAc e lavata con acqua e soluzione satura di NaCl. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo
10 viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.2) a dare il composto desiderato (0.164 g, 0.293 mmol, Resa: 38%) come solido bianco.

LC-MS: metodo L, rt = 2.02 min; (ES+), M+H⁺=561.2.

STEP D:

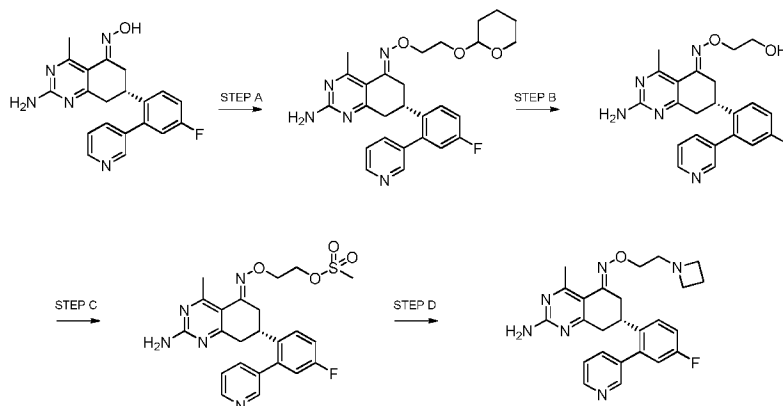
Ad una soluzione di (2R)-N-Boc-2-(2-((E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil)pirrolidina (0.164 g, 0.293 mmol) in DCM (10 mL)
15 si aggiunge 4M HCl in diossano (1 mL, 4.0 mmol) e la reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è ripartito tra DCM e soluzione 1M NaOH. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 98/2/0.2 a
20 95/5/0.5) a dare il composto desiderato (0.068 g, 0.148 mmol, Resa: 51%) come solido bianco.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.59 min; (ES+) MH⁺: 461.35.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.76 (dt, J=7.9, 1.9 Hz, 1 H); 7.67 (dd, J=8.5, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.6,

2.8 Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.5$, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.10 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H); 2.77-3.11 (m, 5 H); 2.55-2.76 (m, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.51-1.85 (m, 5 H); 1.07-1.33 (m, 1 H).

Esempio 45: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidino-1-il-etil)-ossima



5

STEP A:

Una soluzione di 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano (0.121 g, 0.578 mmol) in DMF anidra (2 mL) è gocciolata sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 1) (0.21 g, 0.578 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.028 g, 0.693 mmol) in DMF anidra (4 mL). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il prodotto ottenuto (0.3 g, 0.6 mmol, Resa: 100%) è utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

15 LC-MS: metodo A, $\text{rt} = 1.13$ min; (ES⁺), $\text{M}+\text{H}^+$: 492.1.

STEP B:

La miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)etil ossime (0.284 g, 0.578 mmol) e 4M HCl in diossano

(0.723 mL, 2.89 mmol) in DCM (15 mL) e diossano anidro (7.5 mL) è agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La soluzione è basificata con NH_4OH ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo di reazione è triturato con i-PrOH. Si ottiene il prodotto desiderato (0.22 g, 0.540 mmol, Resa: 93%) dopo aver filtrato e seccato sotto vuoto il solido bianco formatosi.

LC-MS: metodo A, $\text{rt} = 0.92$ min; (ES+), $\text{M}+\text{H}^+$: 407.9.

STEP C:

La miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-idrossietil ossima (0.22 g, 0.540 mmol), TEA (0.226 mL, 1.620 mmol) e metansolfonil cloruro (0.084 mL, 1.080 mmol) in DCM anidro (20 mL) e DMF anidra (1 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Si ottiene un grezzo di reazione (0.32 g, 0.659 mmol) che è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

LC-MS: metodo A, $\text{rt} = 1.01$ min; (ES+), $\text{M}+\text{H}^+$: 486.0.

STEP D

Si aggiunge azetidina (0.364 mL, 5.4 mmol) alla soluzione di (R)-2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil metansolfonato (0.262 g, 0.540 mmol) in CH_3CN anidro (10 mL). La miscela, è scaldata in vial chiusa con microonde a 50°C per 2.5 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo di reazione è direttamente purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.5) a dare il prodotto desiderato (0.045 g, 0.101 mmol, Resa: 19%) come solido beige.

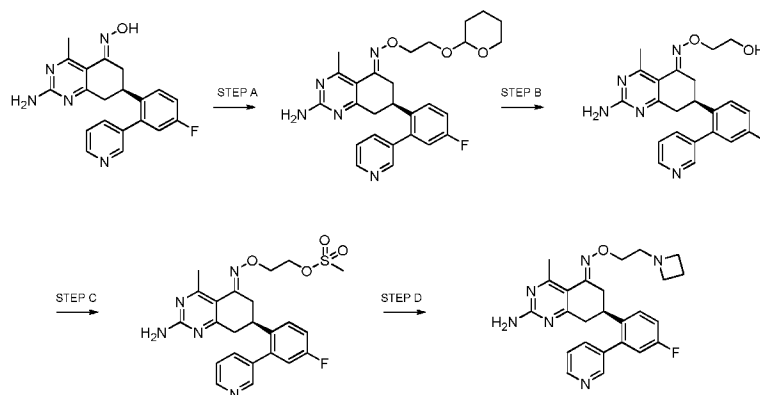
HPLC chirale: Metodo N: $\text{rt} = 11.75$ min, 98/2 R/S.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.42 min; (ES+) MH^+ : 447.19.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1 H); 8.52 (dd, $J=2.3, 0.9$ Hz, 1 H); 7.76 (dt, $J=7.6, 2.3$ Hz, 1 H); 7.67 (dd, $J=8.8, 5.9$ Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.8, 4.9, 0.7$ Hz, 1 H); 7.31 (td, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.4, 2.9$ Hz, 1 H); 6.75 (s, 2 H); 3.97 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H); 3.08 (t, $J=6.7$ Hz, 4 H); 2.76-3.03 (m, 3 H); 2.54-2.69 (m, 4 H); 2.46 (s, 3 H); 1.93 (quin, $J=6.9$ Hz, 2 H).

Esempio 46: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-

chinazolin-5-one O-(2-azetidini-1-il-etil)-ossima



10 STEP A:

Una soluzione di 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano (0.132 g, 0.619 mmol) in DMF anidra (5 mL) è gocciolata sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 2) (0.225 g, 0.619 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.030 g, 0.743 mmol) in DMF anidra (2.5 mL).

15 La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo (0.35 g, 0.7 mmol) è utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

LC-MS: metodo A, rt = 1.10 min; (ES+), M+H⁺: 492.1.

STEP B:

La miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)etil ossima ((0.304 g, 0.619 mmol) e 4M HCl in diossano (2.322 mL, 9.29 mmol) in DCM (15 mL) e diossano anidro (5 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione è basificata con NH₄OH ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo è triturato con isopropil etere. Si ottiene il prodotto desiderato (0.245 g, 0.601 mmol, Resa: 97%) dopo aver filtrato e seccato sotto vuoto il solido bianco formatosi.

10 LC-MS: metodo A, rt = 0.90 min; (ES+), M+H⁺: 408.1.

STEP C:

La miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-idrossietil ossima (0.24 g, 0.589 mmol), TEA (0.246 mL, 1.767 mmol) e metansolfonil cloruro (0.091 mL, 1.178 mmol) in DCM anidro (20 mL) e DMF anidra (1 mL) è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione (0.33 g, 0.659 mmol) è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

LC-MS: metodo A, rt = 1.0 min; (ES+), M+H⁺: 486.0.

20 STEP D

Si aggiunge azetidina (0.404 mL, 6.00 mmol) alla soluzione di (S)-2-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)etil metansolfonato (0.291 g, 0.6 mmol) in CH₃CN anidro (5 mL). La miscela è scaldata in vial chiusa con microonde a 50°C

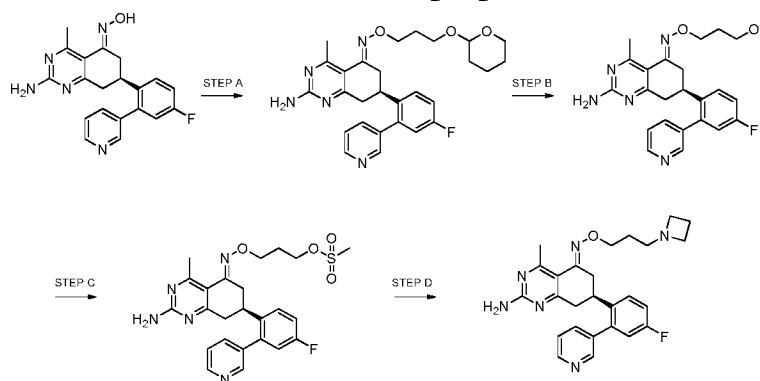
per 3 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo di reazione è direttamente purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.4) a dare il prodotto desiderato (0.088 g, 0.197 mmol, Resa: 33%) come solido beige.

HPLC chirale: Metodo N: rt = 11.142 min, 99/1 S/R.

5 LC-MS: Metodo E, rt = 1.42 min; (ES+) MH⁺: 447.24.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.52 (dd, *J*=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.76 (ddd, *J*=7.8, 2.3, 1.6 Hz, 1 H); 7.67 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, *J*=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, *J*=8.7, 2.9 Hz, 1 H); 7.10 (dd, *J*=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 3.97 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H); 3.08 (t, *J*=7.0 Hz, 4 H); 2.80-3.04 (m, 3 H); 2.55-2.70 (m, 4 H); 2.46 (s, 3 H); 1.93 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H).

Esempio 47: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidino-1-il-propil)-ossima



STEP A:

15 Una soluzione di 2-(2-bromopropossi)tetraidro-2H-pirano (0.146 mL, 0.826 mmol) in DMF anidra (5 mL) è gocciolata sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 2) (0.3 g, 0.826 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.040 g, 0.991 mmol) in DMF anidra (5 mL). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è diluita

con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il prodotto ottenuto (0.5 g, 0.99 mmol) è utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

LC-MS: metodo A, rt = 1.16 min; (ES+), M+H⁺: 506.2.

5 STEP B:

La miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)etil ossima (0.418 g, 0.826 mmol) e 4M HCl in diossano (0.826 mL, 3.3 mmol) in DCM (20 mL) e diossano anidro (10 mL) è agitata una notte a temperatura ambiente. La soluzione è basificata con NH₄OH ed estratta con DCM. La fase
10 organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo è triturato con isopropil etere. Si ottiene il prodotto desiderato (0.35 g, 0.83 mmol, Resa: 100%) dopo aver filtrato e seccato sotto vuoto il solido bianco formatosi.

LC-MS: metodo A, rt = 0.94 min; (ES+), M+H⁺: 422.1.

STEP C:

15 La miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-2-idrossietil ossima ((0.348 g, 0.826 mmol), TEA (0.345 mL, 2.478 mmol) e metansolfonil cloruro (0.128 mL, 1.652 mmol) in DCM anidro (20 mL) e DMF anidra (0.3 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e
20 portata a secco. Si ottiene un grezzo di reazione (0.44 g, 0.886 mmol) che è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

LC-MS: metodo A, rt = 1.04 min; (ES+), M+H⁺: 500.1.

STEP D

Si aggiunge azetidina (0.557 mL, 8.26 mmol) alla soluzione di (S,E)-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)propil metansolfonato (0.291 g, 0.6 mmol) in CH₃CN anidro (6 mL). La miscela è scaldata in vial chiusa con microonde a 50°C per 1 ora. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo di reazione è direttamente

5 purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 99/1/0.1 a 95/5/0.25) a dare il prodotto desiderato (0.080 g, 0.174 mmol, Resa: 20%) come solido beige.

HPLC chirale: Metodo N: rt = 10.89 min, 99/1 R/S.

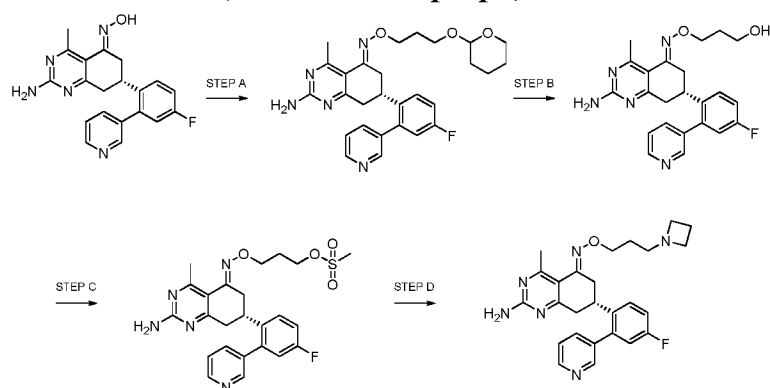
LC-MS: Metodo E, rt = 1.54 min; (ES⁺) MH⁺: 461.25.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1 H); 8.53 (dd, 1 H); 7.77 (dt, J=7.9, 2.3 Hz, 1 H); 7.67 (dd, J=8.9, 5.7 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.6, 2.8 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.03 (t, J=6.5 Hz, 2 H); 3.04 (t, J=7.0 Hz, 4 H); 2.80-3.03 (m, 3 H); 2.54-2.70 (m, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2 H); 1.77-2.02 (m, 2 H); 1.58 (quin, J=6.9 Hz, 2 H).

10

Esempio 48: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidina-1-il-propil)-ossima

15



STEP A:

Una soluzione di 2-(2-bromopropossi)tetraidro-2H-pirano (0.195 mL, 1.101 mmol) in DMF anidra (2 mL) è gocciolato sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-

piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 1) (0.400 g, 1.101 mmol) e sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.053 g, 1.321 mmol) in DMF anidra (6 mL). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il prodotto ottenuto (0.6 g, 1.18 mmol) è utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

LC-MS: metodo A, rt = 1.15 min; (ES+), M+H⁺: 506.2.

STEP B:

La miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-3-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)propil ossima (0.557 g, 1.101 mmol) e 4M HCl in diossano (1.101 mL, 4.40 mmol) in DCM (20 mL) e diossano anidro (10 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. La soluzione è basificata con NH₄OH ed estratta con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo è triturato con isopropil etere. Si ottiene il prodotto desiderato (0.43 g, 1.020 mmol, Resa: 93%) dopo aver filtrato e seccato sotto vuoto il solido bianco formatosi.

LC-MS: metodo A, rt = 0.95 min; (ES+), M+H⁺: 422.1.

STEP C:

La miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-3-idrossipropil ossima (0.43 g, 1.020 mmol), TEA (0.427 mL, 3.06 mmol) e metansolfonil cloruro (0.158 mL, 2.040 mmol) in DCM anidro (20 mL) e DMF anidra (1 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e

portata a secco. Si ottiene un grezzo di reazione (0.5 g, 1.001 mmol) che è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

LC-MS: metodo A, rt = 1.05 min; (ES+), M+H⁺: 500.1.

STEP D

- 5 Si aggiunge azetidina (0.675 mL, 10.01 mmol) alla soluzione di (R,E)-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)propil metansolfonato (0.5 g, 1.001 mmol) in CH₃CN anidro (10 mL). La miscela è scaldata in vial chiusa con microonde a 50°C per 1 ora. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il grezzo di reazione è prima purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 96/4/0.4 a 95/5/0.5) e poi per
- 10 HPLC preparativo a dare il prodotto desiderato (0.024 g, 0.052 mmol, Resa: 5%) come solido beige.

HPLC chirale: Metodo N: rt = 12.30 min, 98/2 R/S.

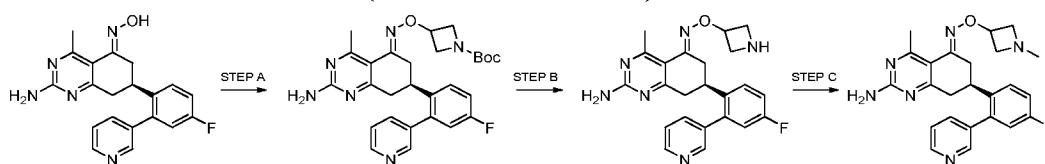
LC-MS: Metodo E, rt = 1.53 min; (ES+) MH⁺: 461.21.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.77 (dt, J=7.9, 2.3 Hz, 1 H); 7.67 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.03 (t, J=6.5 Hz, 2 H); 3.03 (t, J=6.9 Hz, 4 H); 2.81-2.99 (m, 2 H); 2.54-2.68 (m, 3 H); 2.44 (s, 3 H); 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2 H); 1.92 (quin, J=6.9 Hz, 2 H); 1.58 (quin, J=6.7 Hz, 2 H).
- 15

Esempio 49: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-

20

chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidina-3-il)-ossima



STEP A:

N-Boc-3-iodoazetidina (0.461 g, 1.628 mmol) in DMF anidra (2 mL) è gocciolata sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 2) (0.455 g, 1.252 mmol) in DMF anidra (10 mL). Si
5 aggiunge NaH (60% dispersione in olio) (0.060 g, 1.503 mmol) e la miscela è scaldata a 50°C per 1 ora. La miscela è diluita con EtOAc/Et₂O (2/1) e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 99/1/0.1 a 97/3/0.3) a dare il composto desiderato (0.580 g, 1.118 mmol, Resa: 89%) come solido bianco.
10 LC-MS: metodo A, rt = 1.16 min; (ES⁺), M+H⁺: 519.2.

STEP B:

TFA (1 mL, 12.98 mmol) diluito con DCM (2 mL) è gocciolato in una soluzione di (S,E)-N-Boc-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)azetidina (0.580 g, 1.118 mmol) in DCM (10 mL) raffreddando con bagno a
15 ghiaccio. La reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto in acqua, basificato con NH₄OH ed estratto con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH da 98/2/0.1 a 92/8/0.5) a dare il composto desiderato (0.320 g, 0.765 mmol, Resa: 68%) come solido giallo pallido.
20 LC-MS: metodo A, rt = 0.87 min; (ES⁺), M+H⁺: 419.1.

STEP C:

Una miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (0.220 g, 0.526 mmol), formaldeide (0.043 mL, 0.578 mmol) e

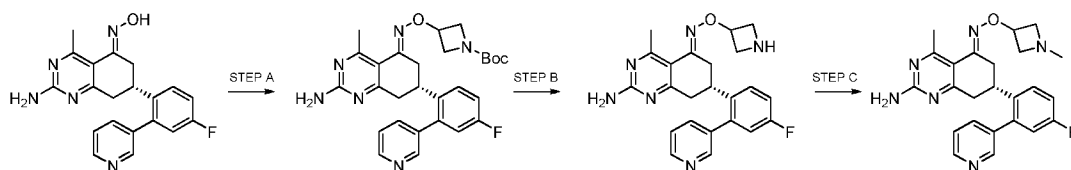
NaBH₃CN (0.040 g, 0.631 mmol) in MeOH (10 mL) viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è rimosso sotto vuoto ed il residuo ripreso con DCM, lavato con acqua, anidrificato su Na₂SO₄ e portato a secco. Il grezzo di reazione viene purificato con HPLC preparativo a dare il composto desiderato (0.047 g, 0.109 mmol, Resa: 21%) come solido bianco.

5 HPLC chirale: Metodo N: rt = 11.53 min, 98.5/1.5 S/R.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.38 min; (ES⁺) MH⁺: 433.19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1 H); 7.78 (ddd, J=7.8, 2.3, 1.6 Hz, 1 H); 7.69 (dd, J=8.7, 6.0 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.32 (td, J=8.5, 2.9 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 4.70 (quin, J=5.9 Hz, 1 H); 3.46-3.61 (m, 2 H); 2.84-3.18 (m, 5 H); 2.54-2.71 (m, 3 H); 2.43 (s, 3 H); 2.27 (s, 3 H).

Esempio 50: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidina-3-il)-ossima



STEP A:

15 Una soluzione di N-Boc-3-iodoazetidina (0.567 g, 2.003 mmol) in DMF anidra (2.5 mL) è gocciolata sotto atmosfera d'azoto in una soluzione di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 1) (0.56 g, 1.541 mmol) in DMF anidra (10 mL). Si aggiunge NaH (60% dispersione in olio) (0.074 g, 1.849 mmol) e la miscela è scaldata a 50°C per 1 ora. La miscela è diluita con EtOAc e lavata con acqua. La fase organica è
20 lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione (0.9 g, 1.73 mmol) è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

LC-MS: metodo A, rt = 1.18 min; (ES+), M+H⁺: 519.2.

STEP B:

TFA (1.187 mL, 15.41 mmol) diluito in DCM (5 mL) è gocciolato in una soluzione di di (R,E)-N-Boc-3-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-

5 ilideneamminossi)azetidina (0.799 g, 1.541 mmol) in DCM (10 mL) raffreddando con bagno di ghiaccio. La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto in acqua, basificato con NH₄OH ed estratto con DCM. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo di reazione (0.645 g, 1.54 mmol) è usato senza ulteriore purificazione nel passaggio successivo.

10 LC-MS: metodo A, rt = 0.84 min; (ES+), M+H⁺=419.1.

STEP C:

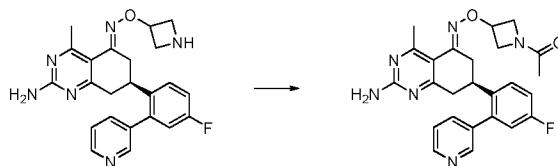
Una miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (0.645 g, 1.541 mmol), formaldeide (0.130 mL, 1.695 mmol) e NaBH₃CN (0.116 g, 1.849 mmol) in MeOH (30 mL) viene lasciata sotto agitazione a
15 temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo viene purificato con HPLC preparativo a dare il composto desiderato (0.174 g, 0.402 mmol, Resa: 26%) come solido giallo pallido.

HPLC chirale: Metodo N: rt = 12.90 min, 98/2 R/S.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.38 min; (ES+) MH⁺: 433.22.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H); 7.78 (dt, J=7.9, 2.3 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.31 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1 H); 7.11 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H); 6.78 (s, 2 H); 4.69 (quin, 1 H); 3.44-3.56 (m, 2 H); 2.80-3.16 (m, 5 H); 2.55-2.76 (m, 2 H); 2.43 (s, 3 H); 2.25 (s, 3 H).

Esempio 51: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidina-3-il)-ossima



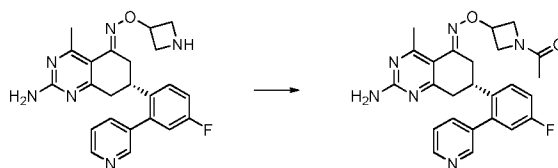
Si aggiunge acetil cloruro (0.020 mL, 0.287 mmol) ad un miscela di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-
 5 2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (Esempio 49-
 Step B) (0.1 g, 0.239 mmol) e TEA (0.067 mL, 0.478 mmol) in DCM (3 mL). La reazione è
 lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione è diluita con DCM e
 lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene
 purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 96/4) a dare il
 10 composto desiderato (0.089 g, 0.193 mmol, Resa: 81%) come solido bianco.

HPLC chirale: Metodo N: rt = 18.03 min, 99/1 S/R.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.75 min; (ES⁺) MH⁺: 461.19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.55-8.60 (m, 1 H); 8.54 (dd, J=2.3, 0.6 Hz, 1 H), 7.74-7.83 (m, 1
 H); 7.69 (ddd, J=8.5, 5.6, 2.1 Hz, 1 H); 7.45 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1 H); 7.32 (td, J=8.7, 2.6 Hz,
 15 1 H); 7.11 (dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1 H); 6.82 (s, 2 H); 4.86-5.03 (m, 1 H); 4.34 (dd, J=9.5, 6.6 Hz, 1
 H); 3.97-4.19 (m, 2 H); 3.71-3.97 (m, 1 H); 2.83-3.20 (m, 3 H); 2.56-2.77 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H);
 1.76 (d, J=1.5 Hz, 3 H).

Esempio 52: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidina-3-il)-ossima



20

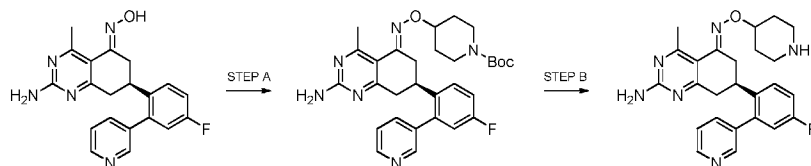
Si aggiunge acetil cloruro (8.16 μ l, 0.115 mmol) ad un miscela di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidina-3-il ossima (Esempio 50-Step B) (0.040 g, 0.096 mmol) e TEA (0.040 g, 0.096 mmol) in DCM (2 mL). La reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione è diluita con DCM e lavata con acqua. La fase organica è anidrificata su Na_2SO_4 e portata a secco. Il grezzo viene purificato con colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 96/4) a dare il composto desiderato (0.029 g, 0.063 mmol, Resa: 66%) come giallo pallido.

HPLC chirale: Metodo N: $r_t = 23.291$ min, 98/2 R/S.

LC-MS: Metodo E, $r_t = 1.73$ min; (ES+) MH^+ : 461.18.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.57 (ddd, $J=4.7, 1.5, 0.6$ Hz, 1 H); 8.54 (dd, $J=2.3, 0.6$ Hz, 1 H); 7.74-7.83 (m, 1 H); 7.69 (ddd, $J=8.6, 5.9, 2.2$ Hz, 1 H); 7.45 (ddd, $J=7.8, 4.8, 0.9$ Hz, 1 H); 7.32 (td, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.5, 2.8$ Hz, 1 H); 6.82 (s, 2 H); 4.80-5.03 (m, 1 H); 4.27-4.44 (m, 1 H); 3.95-4.19 (m, 2 H); 3.70-3.94 (m, 1 H); 2.82-3.17 (m, 3 H); 2.54-2.73 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H); 1.76 (s, 3 H).

Esempio 53: (S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidina-4-il-ossima



STEP A:

Ad una soluzione di (S,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 2) (1.1 g, 3.03 mmol) in DMF anidra (45 mL) si aggiunge sotto atmosfera d'azoto sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.969 g, 24.22 mmol) in porzioni di circa 90 mg ciascuna seguite da 10 minuti di agitazione e dalla successiva aggiunta di una

soluzione di N-Boc-4-iodopiperidina (Intermedio 5) (7.54 g, 24.22 mmol) in DMF (8 mL) in porzioni di circa 0.650 g di iodo-derivato per ogni aggiunta e dall'agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti prima della successiva aggiunta di NaH. Dopo 8 ore le aggiunte vengono completate (12 aggiunte in totale). La miscela è diluita con EtOAc e lavata con soluzione satura di NH₄Cl. La fase acquosa è estratta con EtOAc e la fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 97/3) a dare il composto desiderato (0.610 g, 1.116 mmol, Resa: 37%) come solido giallo.

LC-MS: metodo A, rt = 1.25 min; (ES+), M+H⁺: 547.2.

10 STEP B:

Ad una soluzione di (S,E)-N-Boc-4-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)piperidina (0.597 g, 1.092 mmol) in DCM (20 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (1 mL, 4.00 mmol) e la reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto nella minima quantità d'acqua e basificato con NH₄OH. Il precipitato è filtrato e purificato per colonna cromatografica flash (eluente DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5) a dare il composto desiderato (0.470 g, 1.053 mmol, Resa: 96%) come solido giallo pallido.

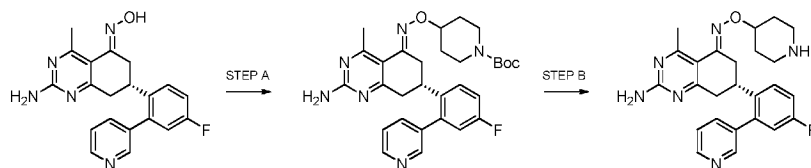
HPLC chirale: Metodo N: rt = 14.32 min, S>99%.

LC-MS: Metodo E, rt = 1.46 min; (ES+) MH⁺: 447.16.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H); 8.58 (dd, J=2.3, 0.6 Hz, 1 H); 7.63 (dt, J=7.6, 2.1 Hz, 1 H); 7.33-7.48 (m, 2 H); 7.19 (td, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H); 6.97 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H); 5.00 (br. s., 2 H); 4.21-4.35 (m, 1 H); 2.70-3.29 (m, 8 H); 2.59 (s, 3 H); 2.55 (dd, J=17.3, 12.0 Hz, 1 H); 2.03-2.18 (m, 2 H); 1.69-1.91 (m, 2 H).

Esempio 54: (R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-

chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima



STEP A:

5 Ad una soluzione di (R,E)-2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima (Esempio 1) (0.561 g, 1.544 mmol) in DMF anidra (25 mL) si aggiunge sotto atmosfera d'azoto sodio idruro (60% dispersione in olio) (0.494 g, 12.35 mmol) in porzioni di circa 40 mg ciascuna seguite da 10 minuti di agitazione e dalla successiva aggiunta di una soluzione di N-Boc-4-iodopiperidina (Intermedio 5) (3.84 g, 12.35 mmol) in DMF (4 mL) in
10 porzioni di circa 0.32 g di iodo-derivato per ogni aggiunta e dall'agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti prima della successiva aggiunta di NaH. Dopo 8 ore le aggiunte vengono completate (12 aggiunte in totale). La reazione è diluita con EtOAc e lavata con soluzione satura di NH₄Cl. La fase acquosa è estratta con EtOAc e la fase organica è lavata con soluzione satura di NaCl, anidrificata su Na₂SO₄ e portata a secco. Il grezzo viene purificato per colonna
15 cromatografica flash (eluente DCM/MeOH da 100/0 a 97/3) e successiva triturazione con etere diisopropilico a dare il prodotto desiderato (0.260 g, 0.476 mmol, Resa: 31%) come solido bianco. LC-MS: metodo A, rt = 1.25 min; (ES⁺), M+H⁺: 547.1.

STEP B:

Ad una soluzione di (R,E)-N-Boc-4-(2-ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-
20 diidro-6H-chinazolin-5-ilideneamminossi)piperidina (0.260 g, 0.476 mmol) in DCM (10 mL) si aggiunge 4M HCl in diossano (1 mL, 4.00 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo è sciolto nella

minima quantità d'acqua e basificato con NH_4OH . Il prodotto precipitato è filtrato e purificato per colonna cromatografica flash (eluente $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.5) a dare il composto desiderato (0.160 g, 0.358 mmol, Resa: 75%) come solido bianco.

HPLC chirale: Metodo N: $\text{rt} = 15.27$ min, $\text{R} > 94\%$.

5 LC-MS: Metodo E, $\text{rt} = 1.45$ min; (ES+) MH^+ : 447.08.

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1 H); 8.54 (dd, $J=2.2$, 0.7 Hz, 1 H); 7.77 (dt, $J=7.9$, 2.3 Hz, 1 H); 7.68 (dd, $J=8.8$, 5.9 Hz, 1 H); 7.46 (ddd, $J=7.8$, 4.8, 0.6 Hz, 1 H); 7.32 (td, $J=8.5$, 2.9 Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=9.7$, 2.9 Hz, 1 H); 6.74 (s, 2 H); 4.06-4.26 (m, 1 H); 2.82-3.14 (m, 4 H); 2.55-2.78 (m, 5 H); 2.45 (s, 3 H); 1.87-1.99 (m, 2 H); 1.46-1.66 (m, 2 H).

10 **Esempio 55 – Saggio per determinare l'attività inibitoria di Hsp90**

Il saggio caratteristico per determinare l'attività inibitoria di Hsp90 è stato effettuato come descritto in letteratura (Schilb A. e al. *J. Biomol. Screen.* **2004**, 9, 569-577; Kim J. e al. *J. Biomol. Screen.* **2004**, 9, 375-381). In questo caso è stato utilizzato un ligando Tamra-geldanamicina come tracciante fluorescente per il dominio ATPasico di Hsp90, per mezzo del quale molecole piccole
15 inibitori della funzione ATPasica di Hsp90 spostano il ligando dal suo sito di legame. Questo spostamento è misurato da variazioni di fluorescenza.

Utilizzando questi saggi si sono ottenuti dati di inibizione illustrati di seguito nella Tabella 1.

Come si vede dal confronto con gli inibitori di Hsp90 di riferimento della prior art (Tabella 2), i composti dell'invenzione hanno mostrato un aumento di attività significativo. Gli inibitori di
20 Hsp90 di riferimento segnati con (*) sono quelli descritti nella domanda di brevetto WO 2008142720.

Tabella 1

Esempio N.	Nome	Struttura	Geldanamycin binding assay IC ₅₀ (μM)
Rif (*) 89	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		0.030
1	(R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		1.126
2	(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		0.019
7	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-ossima		0.011
8	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etil]-ossima		0.025
9	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-ossima		0.025
35	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-ossima		0.017
36	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-etil]-ossima		0.011

43	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((S)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima		0.017
3	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-1-il-etil)-ossima		0.023
26	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-3-il-etil)-ossima		0.023
12	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-1-il-propil)-ossima		0.007
11	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ossima		0.024
10	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima		0.009
16	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il-ossima		0.027
18	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-azetidin-3-il)-ossima		0.025
20	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidin-3-il)-ossima		0.016

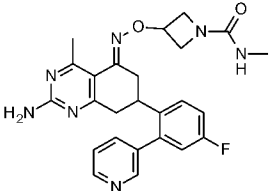
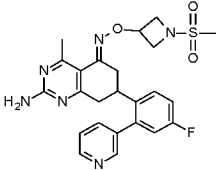
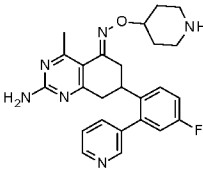
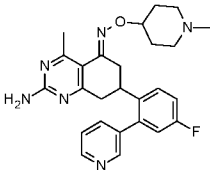
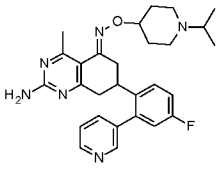
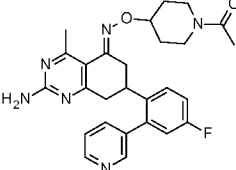
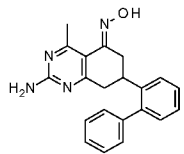
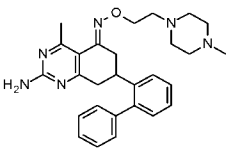
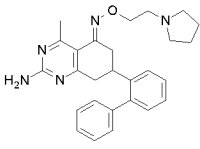
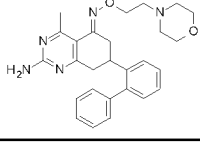
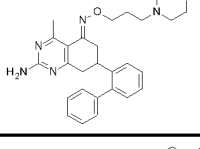
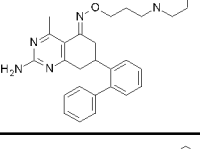
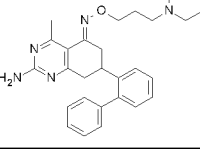
22	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metilamminocarbonil-azetidin-3-il)-ossima		0.002
24	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metanesolfonil-azetidin-3-il)-ossima		0.027
27	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima		0.011
28	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-piperidin-4-il)-ossima		0.013
29	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-piperidin-4-il)-ossima		0.018
31	2-Ammينو-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-piperidin-4-il)-ossima		0.008

Tabella 2

Esempio N.	Struttura	Geldanamycin binding assay IC₅₀(μM)
Rif (*) 66		0.058
Rif (*) 76		0.180
Rif (*) 78		0.140
Rif (*) 79		0.235
Rif (*) 82		0.115
Rif (*) 75		0.096
Rif (*) 74		0.63

Esempio 56 - Sviluppo delle cellule

Il saggio CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability (Promega) è un metodo omogeneo per determinare il numero delle cellule vitali in una cultura che si basa sulla quantificazione dell'ATP presente, che indica la presenza di cellule metabolicamente attive. La procedura di questo saggio

omogeneo comporta l'aggiunta direttamente alle cellule di un unico reagente (Reagente CellTiter-Glo®), che porta alla lisi delle cellule ed alla generazione di un segnale luminescente proporzionale alla quantità di ATP ed al numero delle cellule presenti nella coltura. Il saggio si basa sulle proprietà di una luciferasi termostabile brevettata (Ultra-Glo® recombinant luciferase),
5 che genera un segnale luminescente. Le cellule K562, A549 e HCT-116, in crescita esponenziale, sono state incubate per 72 h con concentrazioni diverse di inibitori. Dopo 72 h, si aggiunge un volume di CellTiter-Glo® Reagent uguale al volume del terreno di coltura delle cellule. Il contenuto è mescolato per 2 minuti per indurre la lisi delle cellule. La luminescenza è stata registrata dopo altri 10 minuti a temperatura ambiente per ottenere un segnale luminescente
10 stabile. L'IC₅₀ è stata calcolata usando il Software GrafPad.

I risultati ottenuti sono illustrati nella Tabella 3. Come si vede dal confronto con gli inibitori di Hsp90 di riferimento della prior art, i composti dell'invenzione hanno mostrato un aumento significativo dell'attività inibitoria dello sviluppo delle cellule (Tabella 4).

Gli inibitori di Hsp90 di riferimento segnati con (*) sono quelli descritti nella domanda di brevetto
15 WO 2008142720.

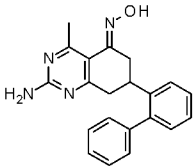
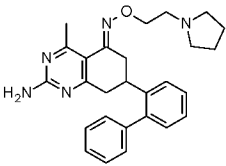
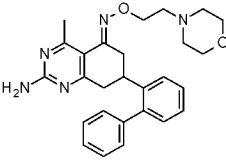
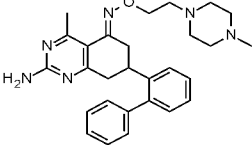
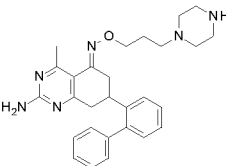
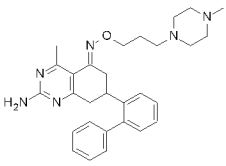
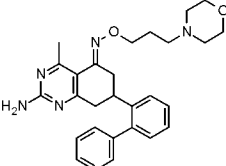
Tabella 3

Esempio N.		Struttura	HCT116 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	K562 IC ₅₀ (μM)
Rif (*) 89	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		0.932	1.025	1.157
1	(R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		>2	>2	0.638
2	(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one ossima		0.417	0.294	0.597
7	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-ossima		0.210	0.110	0.298
8	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etil]-ossima		0.288	0.189	0.389
35	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-ossima		0.112	0.055	0.170
43	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((S)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima		0.184	0.228	0.257

44	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((R)-2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima		0.117	0.132	0.084
12	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-1-il-propil)-ossima		0.126	0.128	0.335
11	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ossima		0.096	0.07	0.092
10	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima		0.132	0.185	0.2
47	(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima		0.099	0.111	0.136
48	(R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima		2.458	3.706	3.668
18	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-azetidin-3-il)-ossima		0.111	0.111	0.22
24	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metanesolfonil-azetidin-3-il)-ossima		0.265	0.174	0.39

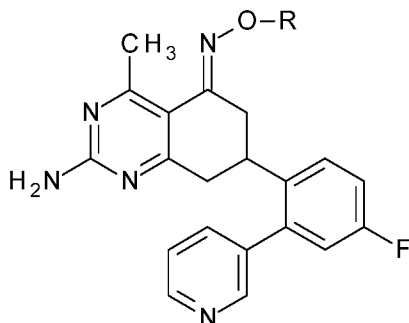
27	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima		0.17	0.268	0.189
53	(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima		0.123	0.182	0.136
54	(R)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima		2.49	4.47	3.304
28	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-piperidin-4-il)-ossima		0.068	0.042	0.097
29	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-piperidin-4-il)-ossima		0.058	0.082	0.065
31	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-piperidin-4-il)-ossima		0.287	0.198	0.428
32	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-piperidin-4-il)-ossima		0.297	0.193	0.394
39	2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((1S,3R,5R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-ossima		0.086	0.04	0.088

Tabella 4

Esempio N.	Struttura	HCT116 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	K562 IC ₅₀ (μM)
Rif (*) 66		8.098	4.2	10.66
Rif (*) 78		1.433	1.618	1.641
Rif (*) 79		4.456	4.12	5.84
Rif (*) 76		0.469	0.484	0.802
Rif (*) 82		1.341	1.373	2.07
Rif (*) 75		0.36	0.377	0.61
Rif (*) 74		2.757	2.594	4.19

Rivendicazioni

1. Composto di formula generale (I) o un suo stereoisomero, tautomero, polimorfo, idrato, solvato o sale farmaceuticamente accettabile:



(I)

in cui:

R è idrogeno o A-B;

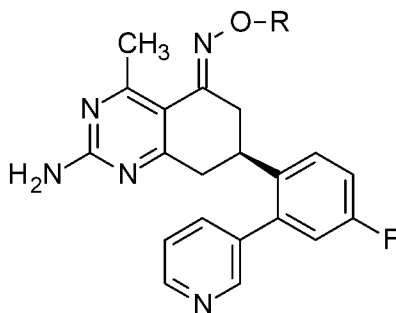
A è un legame o C₁-C₅ alchilene;

B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile, in cui C₃-C₅ eterociclile e C₆-C₈ eterobiciclile possono essere facoltativamente sostituiti da uno o due sostituenti scelti tra alogeno; C₁-C₅ alchile facoltativamente sostituito da arile; -C(O)R₁; -SO₂R₂ o -C(O)NR₃R₄;

R₁, R₂, R₃ e R₄ sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₅ alchile o arile;

a condizione che quando R è idrogeno, la configurazione di 7-(4-fluoro-2-pyridin-3-il-fenil) è (S).

2. Composto secondo la rivendicazione 1 di formula generale (Ia)



(Ia)

in cui R è come definito nella rivendicazione 1.

3. Composto secondo le rivendicazioni 1-2, in cui:

A è un legame o C₁-C₃ alchilene.

4. Composto secondo le rivendicazioni 1-3 in cui:

B è un C₃-C₅ eterociclile o un C₆-C₈ eterobiciclile, in cui C₃-C₅ eterociclile e C₆-C₈ eterobiciclile possono essere facoltativamente sostituiti da uno o due sostituenti scelti tra alogeno; C₁-C₃ alchile facoltativamente sostituito da fenile; -C(O)R₁; -SO₂R₂; o -C(O)NR₃R₄; preferibilmente B è azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, o 8-azabicyclo[3.2.1]ottano, ognuno di tali gruppi facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti scelti tra alogeno; C₁-C₃ alchile facoltativamente sostituito da fenile; -C(O)R₁; -SO₂R₂; o -C(O)NR₃R₄;

R₁, R₂, R₃ and R₄ sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₃ alchile o fenile.

5. Composto secondo la rivendicazione 1 scelto tra:

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one
ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-
azetidina-1-il-etil)-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-
(2-azetidina-1-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-
pirrolidina-1-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-
morfolina-4-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-
piperazina-1-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-azetidin-1-il-propil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-1-il-propil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-propil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperazin-1-il-propil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-azetidin-3-il-metil-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(2-azetidin-3-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidin-3-il)-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidin-3-il)-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metilamminocarbonil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-dimetilamminocarbonil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metanesolfonil-azetidin-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima;

(S)-2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidin-4-il-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-metil-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-4-il-etil-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(3-piperidin-4-il-propil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil]-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-metil-piperidin-4-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-isopropil-piperidin-4-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzil-piperidin-4-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-acetil-piperidin-4-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(1-benzoil-piperidin-4-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((1S,3R,5R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-piperidil-3-il-metil-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(S)-1-pirrolidin-3-il-metil-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-(R)-
1-pirrolidin-3-il-metil-ossima;

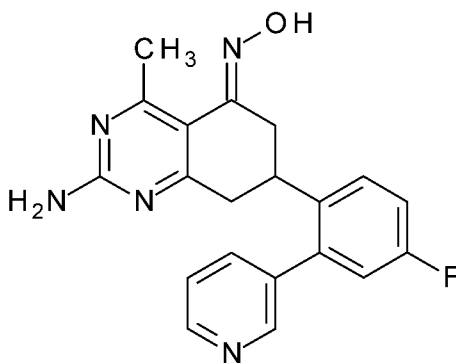
2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((S)-
2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima;

2-Ammino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-diidro-6H-chinazolin-5-one O-((R)-
2-pirrolidin-2-il-etil)-ossima;

e loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili.

6. Processo per la preparazione di un composto secondo le rivendicazioni 1-5, comprendente:

a) reazione di un composto di formula (II)



(II)

con un composto di formula (III):



(III)

in cui A è come definito nella rivendicazione 1, Y è B o un opportuno gruppo protettivo dell'ossidril, in cui B è come definito nella rivendicazione 1, e X è un alogeno o un opportuno gruppo uscente per dare i composti di formula (I) o un composto che è convertito in un composto di formula (I) con metodi standard ben noti nello stato dell'arte;

b) facoltativamente risoluzione di un singolo stereoisomero di un composto di formula (I) da una miscela di stereoisomeri;

- c) facoltativamente risoluzione di un singolo stereoisomero di un composto di formula (II) da una miscela di stereoisomeri;
 - d) facoltativamente conversione di un composto di formula generale (I) in un altro composto di formula (I) o conversione di un composto di formula (I) in un suo sale farmaceuticamente accettabile o conversione di un sale in un composto libero (I).
7. Composto secondo le rivendicazioni 1-5 per uso in medicina; preferibilmente per uso nel trattamento di stati e malattie mediate da un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90, più preferibilmente per uso nel trattamento di malattie proliferative, preferibilmente cancro, infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori; ancor più preferibilmente per uso nel trattamento di epatite B, epatite C e herpes simplex; stati e malattie infiammatorie; fibrosi cistica; malattie correlate all'angiogenesi, malattie neurodegenerative; per proteggere le cellule normali dalla tossicità indotta dalla chemioterapia; per risensibilizzare ceppi di funghi precedentemente resistenti a composti antifungini; cancro del polmone, bronchi, cavità orale, faringe, laringe, seno, pancreas, piccolo intestino, colon, retto, tiroide, esofago, stomaco, fegato, dotti biliari intraepatici, rene o bacino renale, vescica urinaria, tratto genitale femminile, prostata, melanomi, mieloma multiplo, cervello, leucemia mieloide acuta, leucemia mieloide cronica, leucemia linfocitica, leucemia mieloide, linfoma non-Hodgkin o adenoma villosa del colon.
8. Uso di un composto secondo le rivendicazioni 1-5 per la preparazione di un medicamento per il trattamento di stati e malattie mediate da un'eccessiva o inappropriata attività di Hsp90, preferibilmente per il trattamento di malattie proliferative, preferibilmente cancro, infezioni virali o da funghi, malattie o stati neurodegenerativi o infiammatori; ancor più preferibilmente per il trattamento di epatite B, epatite C e herpes simplex; stati e malattie infiammatorie; fibrosi cistica; malattie correlate all'angiogenesi, malattie neurodegenerative; per proteggere le cellule normali dalla tossicità indotta dalla chemioterapia; per risensibilizzare ceppi di funghi precedentemente resistenti a composti antifungini; cancro del

polmone, bronchi, cavità orale, faringe, laringe, seno, pancreas, piccolo intestino, colon, retto, tiroide, esofago, stomaco, fegato, dotti biliari intraepatici, rene o bacino renale, vescica urinaria, tratto genitale femminile, prostata, melanomi, mieloma multiplo, cervello, leucemia mieloide acuta, leucemia mieloide cronica, leucemia linfocitica, leucemia mieloide, linfoma non-Hodgkin o adenoma villosa del colon.

9. Composto secondo le rivendicazioni 1-5 o uso secondo la rivendicazione 8, in cui il composto è somministrato in associazione con un altro composto usato nel trattamento del cancro, o malattie neurodegenerative o infiammatorie, o infezioni virali o da funghi.
10. Composizione farmaceutica comprendente un composto secondo le rivendicazioni 1-5 insieme ad un eccipiente farmaceuticamente accettabile, che facoltativamente include un composto supplementare come definito nella rivendicazione 9.