

## TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

N. 3 572 416

A nome: Turning Point Therapeutics, Inc.

Con sede a: San Diego, CA 92121 / USA

Dal titolo: Diaril macrociclici come modulatori di protein chinasi.

DESCRIZIONE

## CAMPO TECNICO

La presente invenzione riguarda certi derivati diaril macrociclici, composizioni farmaceutiche che li contengono, e loro uso nei metodi per trattare cancro, dolore, malattie neurologiche, malattie autoimmuni, e infiammazione.

## ANTECEDENTI

Protein chinasi sono regolatori fondamentali per crescita, proliferazione e sopravvivenza cellulare. Alterazioni genetiche ed epigenetiche si accumulano in cellule cancerose portando ad attivazione anomala di percorsi di trasduzione di segnale che guidano processi maligni. Manning, G. et al., Science 2002, 298, 1912-1934. Inibizione farmacologica di questi percorsi di segnalazione presenta opportunità di intervento promettenti per terapie contro il cancro bersagliate. Sawyers, C., Nature 2004, 432, 294-297.

MET, unitamente a RON, appartiene a un'unica sottofamiglia di recettore tirosin chinasi, ed è principalmente prodotto in cellule di origine epiteliale o endoteliale. Park, M. et al., Cell 1986, 45, 895-904. Fattore della crescita degli epatociti (HGF), anche noto come fattore scatter (SF), è il solo ligando ad alta affinità naturale noto di MET, ed è principalmente espresso in cellule di origine mesenchimale. Bottaro, D. P. et al., Science 1991, 251, 802-804. Segnalazione

di HGF/MET controlla proliferazione cellulare dipendente da MET, sopravvivenza, e processi di migrazione che sono fondamentali per crescita invasiva durante sviluppo embrionico e rigenerazione di organi postnatale, e sono interamente attivi in adulti solo per processi di guarigione di ferite e rigenerazione di tessuti. Trusolino, L. et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biolo.* 2010, 11, 834-848. L'asse HGF/MET è frequentemente up-regolato in molti cancro attraverso attivazione di mutazione, amplificazione genica, produzione di ligando paracrino o autocrino aberrante, ed è fortemente collegata a genesi tumorale, crescita invasiva, e metastasi. Gherardi, E. et al., *Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 89-103. In aggiunta, l'attivazione di segnalazione di HGF/MET emerge come importante meccanismo di resistenza a trattamenti inibitori di EGFR e BRAF tramite amplificazione MET e/o up-regolazione di HGF stromale. Engelman, J. A. et al., *Science* 2007, 316, 1039-1043; Wilson, T.R. et al., *Nature* 2012, 487, 505-509. A causa del ruolo di segnalazione aberrante di HGF/MET in oncogenesi umana, invasione/metastasi, e resistenza, inibizione del percorso di segnalazione di HGF/MET ha grande potenziale nella terapia contro il cancro.

ALK, unitamente a leucocita tirosin chinasi (LTK), è raggruppato all'interno della superfamiglia del recettore di insulina (IR) di recettore tirosin chinasi. ALK è principalmente espresso nei sistemi nervosi centrale e periferico suggerendo un ruolo potenziale nel normale sviluppo e funzione del sistema nervoso. Pulford, K. et al., *Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61, 2939. ALK è stato prima scoperto come una proteina di fusione, NPM (nucleofosmina)-ALK, codificato da un gene di fusione sorgente dalla traslocazione cromosomale t(2;5)(p23;q35) in linee cellulari di linfoma a grandi cellule anaplastico (ALCL). Morris, S.W. et al., *Science* 1994, 263, 1281. Più di venti distinti partner di traslocazione ALK

sono stati scoperti in molti cancro, includendo ALCL (60-90% di incidenza), tumori miofibroblastici infiammatori (IMT, 50-60%), carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC, 3-7%), cancro coloretali (CRC, 0-2,4%), cancro al seno (0-2,4%), e altri carcinomi. Grande, E. et al., *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 569-579. Le proteine di fusione ALK sono collocate nel citoplasma, e i partner di fusione con ALK svolgono un ruolo in dimerizzazione o oligomerizzazione delle proteine di fusione attraverso un'interazione spirale-spirale per generare attivazione costitutiva di funzione ALK chinasi. Bischof, D. et al., *Mol. Cell Biol.*, 1997, 17, 2312-2325. EML4-ALK, che comprende porzioni del gene simil-proteina associato al microtubulo echinodermico 4 (EML4) e il gene ALK, è stato prima scoperto in NSCLC, è altamente oncogenico, e si è mostrato che causa adenocarcinoma polmonare in topi transgenici. Soda, M. et al., *Nature* 2007, 448, 561-566. Mutazioni di punto oncogenico di ALK in entrambi i casi di neuroblastoma familiare e sporadico. Mossé, Y. P. et al., *Nature* 2008, 455, 930-935. ALK è un bersaglio molecolare attrattivo per intervento terapeutico contro il cancro a causa dei ruoli importanti in tumori ematopoietici, solidi, e mesenchimali. Grande, *supra*.

I recettori tirosin chinasi correlati a tropomiosina (Trk) sono il recettore ad alta affinità per neurotrofine (NT), una famiglia di proteine di fattore di crescita nervosa (NGF). Membri della famiglia Trk sono altamente espressi in cellule di origine neurale. Attivazione di Trk (TrkA, TrkB, e TrkC) da parte delle loro neurotrofine preferite (NGF in TrkA, fattore neurotrofico derivato dal cervello [BDNF] e NT4/5 in TrkB, e NT3 in TrkC) media la sopravvivenza e differenziazione di neuroni durante lo sviluppo. Il percorso di segnalazione NT/Trk funziona come sistema endogeno che protegge neuroni dopo insulti biochimici,

ischemia transiente, o lesione fisica. Thiele, C. J. et al., Clin. Cancer Res. 2009, 15, 5962-5967. Tuttavia, Trk è stato originariamente clonato come oncogene fuso con il gene di tropomiosina nel dominio extracellulare. Le mutazioni in attivazione causate da riarrangiamenti o mutazioni cromosomali in NTRK1 (TrkA) è stata identificata in carcinoma tiroideo papillare e midollare, e recentemente in cancro polmonare non a piccole cellule. Pierotti, M. A. et al., Cancer Lett. 2006, 232, 90-98; Vaishnavi, A. et al., Nat. Med. 2013, 19, 1469-1472. Dato che TRK svolgono ruoli importanti in sensazione di dolore, nonché segnalazione di crescita e sopravvivenza di cellule tumorali, inibitori di recettori chinasici Trk possono fornire vantaggi come trattamenti per dolore e cancro.

Recettore tirosin chinasi AXL appartiene alla famiglia TAM di proteine ed è stato originariamente rilevato in pazienti con leucemia mielogena cronica (CML) come gene di trasformazione non identificato. Verma, A. et al., Mol. Cancer Ther. 2011, 10, 1763-1773. Il ligando primario per recettori TAM è proteina specifica di arresto della crescita 6 (Gas6). AXL è espresso in modo ubiquitario ed è stato rilevato in un'ampia varietà di organi e cellule, includendo ippocampo e cerebello, monociti, macrofagi, piastrine, cellule endoteliali (EC), cuore, muscolo scheletrico, fegato, rene, e testicoli. Up-regolazione di Gas6/AXL è stata riportata in molti cancro umani includendo colon, esofago, tiroide, seno, polmone, fegato, e astrocitoma-glioblastoma. Id. Attivazione aumentata di AXL si è osservata in modelli di cancro polmonare EGFR-mutante *in vitro* e *in vivo* con resistenza acquisita a erlotinib in assenza di alterazione di EGFR T790M o attivazione di MET. Zhang, Z. et al., Nat. Genet. 2012, 44, 852-860. Inibizione genetica o farmacologica di AXL ha ripristinato sensibilità a erlotinib in questi modelli tumorali. Espressione aumentata di AXL e, in alcuni

casi, del suo ligando Gas6 è stata trovata in cancro polmonari EGFR-mutanti ottenuti da individui con resistenza acquisita a inibitori di tirosin chinasi. Id. Perciò, AXL è un bersaglio terapeutico promettente per pazienti con cancro polmonare EGFR-mutante con resistenza acquisita a inibitori di EGFR.

Crizotinib (PF-02341066) è un farmaco tirosin chinasi bersagliante MET/ALK/ROS1/RET con attività moderata contro TRK e AXL. Cui, J. J. et al., *J. Med. Chem.* 2011, 54, 6342-6363. È stato approvato per trattare certi pazienti con NSCLC a stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico) che esprime il gene di fusione ALK anomalo identificato da un test diagnostico abbinato (Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit). Simile a imatinib e altri farmaci inibitori di chinasi, la resistenza si sviluppa invariabilmente dopo un certo tempo di trattamento con crizotinib. I meccanismi di resistenza includono amplificazione genica di ALK, mutazioni di ALK secondarie, e attivazione aberrante di altre chinasi includenti KIT e EGFR. Katayama, R. et al., *Sci. Transl. Med.* 2012, 4, 120ra17. In base al successo clinico di inibitori di ABL di seconda generazione per resistenza al trattamento di imatinib in pazienti CML, emerge una seconda generazione di inibitori di ALK. Questi farmaci bersagliano il trattamento di paziente NSCLC refrattario o resistente a crizotinib con più potente inibizione contro entrambe le proteine ALK selvatica e mutante. Gridelli, C. et al., *Cancer Treat Rev.* 2014, 40, 300-306.

Mediante modulazione di molteplici bersagli tra il gruppo di tirosin chinasi MET, ALK, AXL, e TRK strutturalmente correlate, i composti descritti qui fanno fronte a resistenza a crizotinib, resistenza a farmaco inibitore di EGFR, e altre primarie indicazioni con segnalazione cellulare anomala a causa di muta-

zioni di MET, ALK, AXL, e/o TRK e amplificazione genica. Composti qui descritti sono inibitori di MET, ALK selvatica e mutante, AXL, e TRK e saranno utili nel trattamento di pazienti con cancro con segnalazione anomala da una qualsiasi o più di MET, ALK, AXL, o TRK.

La famiglia Janus chinasi (JAK) include JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, e sono tirosin chinasi citoplasmatiche necessarie per la segnalazione fisiologica di citochine e fattori di crescita. Quintas-Cardama, A. et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(2), 127-40; Pesu, M. et al., *Immunol. Rev.* 2008, 223, 132-142; Murray, P.J., *J. Immunol.* 2007, 178(5), 2623-2329. JAK si attivano mediante oligomerizzazione indotta da ligando, risultando nell'attivazione di percorso di segnalazione trascrizionale a valle chiamato STAT (trasduttori di segnale e attivatori di trascrizione). Gli STAT fosforilati dimerizzano e translocano in nucleo per guidare l'espressione di geni specifici coinvolti in proliferazione, apoptosi, differenziazione, che sono essenziali per ematopoiesi, infiammazione e risposta immunitaria. Murray, *supra*.

Studi di knock-out di topi hanno implicato i ruoli primari di segnalazione di JAK-STAT con alcune sovrapposizioni tra essi. JAK1 svolge un ruolo fondamentale nella segnalazione di varie citochine proinfiammatorie come IL-1, IL-4, IL-6, e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ). Muller, M. et al., *Nature* 1993, 366(6451), 129-135. JAK2 funziona per segnalazione di fattori di crescita ematopoietici come Epo, IL-3, IL-5, GM-CSF, ormone di crescita di trombopoietina, e segnalazione prolattina-mediata. Neubauer, H. et al., *Cell* 1998 93(3), 397-409. JAK3 svolge un ruolo nella mediazione di risposte immunitarie, e TYK2 si associa con JAK2 o JAK3 per trasdurre segnalazione di citochine, come IL-12.

Nosaka, T. et al., *Science* 1995, 270(5237), 800-802; Vainchenker, W. et al., *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008, 19(4), 385-393.

R<sup>e</sup>golazione aberrante di percorsi di JAK/STAT è stata implicata in molteplici malattie patologiche umane, includenti cancro (JAK2) e artrite reumatoide (JAK1, JAK3). Una mutazione guadagno di funzione di JAK2 (JAK2V617F) è stata scoperta con alta frequenza in pazienti MPN. Levine, R.L. et al., *Cancer Cell* 2005, 7(4), 387-397; Kralovics, R. et al., *N. Engl. J. Med.* 2005, 253(17), 1779-1790; James, C. et al., *Nature* 2005, 434(7037), 1144-1148; Baxter, E.J. et al. *Lancet* 2005, 365(9464), 1054-1061. La mutazione nel dominio pseudochinasi JH2 di JAK2 porta ad attività di chinasi costitutivamente. Cellule contenenti mutazione di JAK2V617F acquisiscono abilità di crescita indipendente da citochina e spesso diventano tumore, fornendo forte razionale per lo sviluppo di inibitori di JAK come terapia bersaglio.

Molteplici inibitori di JAK in trial clinici hanno mostrato vantaggio significativo in splenomegalia e sintomi costituzionali correlati a malattia per i pazienti di mielofibrosi, includendo il primo inibitore di JAK2 approvato da FDA ruxolitinib, nel 2011. Quintas-Cardama, *supra*; Sonbol, M.B. et al., *Ther. Adv. Hematol.* 2013, 4(1), 15-35; LaFave, L.M. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33(11), 574-582. I dati clinici raccolti recentemente correlati a trattamento con ruxolitinib hanno indicato che inibitori di JAK funzionano su entrambi i casi di JAK2 di tipo selvatico e JAK2 mutata. Verstovsek, S. et al., *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(9), 799-807; Quintas-Cardama, A. et al., *Blod* 2010, 115(15), 3109-3117. La scoperta di inibitori selettivi di JAK2 su JAK1/3 rimane una sfida irrisolta. In aggiunta, iperattivazione di JAK2/trasduttori di segnale e attivatori di

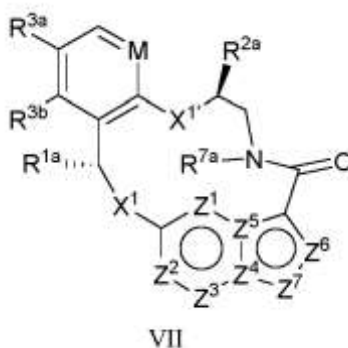
trascrizione 3 (JAK2/STAT3) è responsabile di differenziazione anomala di cellule dendritiche portanti a differenziazione anomala di cellule dendritiche e accumulo di cellule mieloidi immunosoppressive in cancro (Nefedova, Y. et al., *Cancer Res* 2005; 65(20): 9525-35). In tumori senescenti Pten-null, attivazione del percorso Jak2/Stat3 stabilisce un microambiente tumorale immunosoppressivo che contribuisce a crescita tumorale e chemoresistenza (Toso, A. et al., *Cell Reports* 2014, 9, 75-89). Perciò, inibizione farmacologica del percorso JAK2/STAT3 può essere un'importante strategia terapeutica nuova per potenziare attività antitumorale tramite la regolazione di immunità antitumorale.

ROS1 chinasi è un recettore tirosin chinasi con un ligando sconosciuto. Le normali funzioni di ROS1 chinasi umana non sono completamente comprese. Tuttavia, è stato riportato che ROS1 chinasi subisce riarrangiamenti genetici per creare proteine di fusione costitutivamente attive in una varietà di tumori umani includenti glioblastoma, cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC), colangiocarcinoma, cancro ovarico, adenocarcinoma gastrico, cancro coloretale, tumore miofibroblastico infiammatorio, angiosarcoma, ed emangioendotelioma epitelioide (Davies, K. D. et al., *Clin Cancer Res* 2013, 19 (15): 4040-4045). Il bersagliamento di proteine di fusione ROS1 con crizotinib ha dimostrato efficacia clinica promettente in pazienti NSCLC i cui tumori sono positivi per anomalie genetiche ROS1 (Shaw, A. T. et al., *N Engl J Med.* 2014, 371(21): 1963-1971). Mutazioni resistenti acquisite sono state osservate in trattamento di pazienti con crizotinib (Awad, M. M. et al., *N Engl J Med.* 2013, 368(25):2396-2401). È urgente sviluppare la seconda generazione di inibitori di ROS1 per superare resistenza di ROS1 a crizotinib.

Rimane la necessità di inibitori di piccole molecole di questi molteplici bersagli protein o tirosin chinasi con proprietà farmaceutiche desiderabili. È stato scoperto che certi composti diaril macrociclici nel contesto di questa invenzione hanno questo profilo di attività vantaggioso.

### RIASSUNTO

La presente invenzione fornisce un composto selezionato dal gruppo composto da



in cui

M è CH o N;

X<sup>1</sup> e X<sup>1'</sup> sono indipendentemente -C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>k'</sup>)-;

ciascun R<sup>2a</sup> e R<sup>2a</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, C<sub>6-10</sub>arile, -C(O)OR<sup>a'</sup>, -C(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -SR<sup>a'</sup>, -S(O)R<sup>a'</sup>, -S(O)NR<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a'</sup> o -OR<sup>a'</sup> in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -NHC(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, -NHC(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -

CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -SC<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, o eterocicloalchile da 3 a 7 membri;

R<sup>3a</sup> e R<sup>3b</sup> sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>;

R<sup>7a</sup> è H, C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

ciascun R<sup>k</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico; in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico in R<sup>k</sup> è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile o -OR<sup>a'</sup>;

in cui ciascun R<sup>a'</sup> e R<sup>b'</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile; e

ciascun Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup> o Z<sup>7</sup> è indipendentemente N, NH, o C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è indipendentemente H, deuterio, alogeno,

C<sub>1-4</sub>alchile, -O-C<sub>1-4</sub>alchile, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -NH(fenile), -NH(eteroarile), CN, o -CF<sub>3</sub>, a condizione che almeno uno di Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup> o Z<sup>7</sup> sia N o NH; e

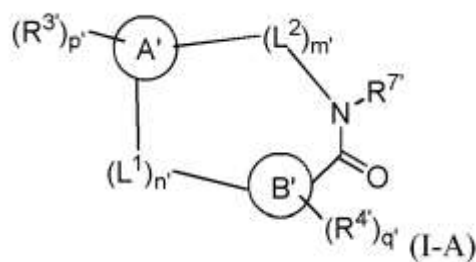
m' è 2 o 3;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente (a) almeno un composto dell'invenzione, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, e (b) un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un composto dell'invenzione, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di cancro, dolore, malattie neurologiche, malattie autoimmuni o infiammazione in un soggetto che necessita di tale trattamento.

La presente specifica inoltre divulga un composto della seguente Formula (I-A) (Formula (I-A) rientra nell'invenzione, a condizione che si sovrapponga con Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1):



in cui

Anello A' e Anello B' sono ciascuno indipendentemente un arile o eteroarile monociclico o biciclico; in cui uno di Anello A' e Anello B' è un arile o eteroarile monociclico e l'altro è un eteroarile biciclico; e almeno uno di Anello A' e Anello B' comprende almeno un membro ad anello di azoto;

ciascun  $L^1$  e  $L^2$  è indipendentemente  $-C(R^1)(R^2)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^k)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ; ciascun  $R^1$  e  $R^2$  sono indipendentemente H, deuterio, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile mono o biciclico,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)NR^aR^b$ ,  $-S(O)_2NR^aR^b$ ,  $-OS(O)NR^aR^b$ ,  $-OS(O)_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)R^b$ ,  $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-NR^aS(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-PR^aR^b$ ,  $-P(O)R^aR^b$ ,  $-P(O)_2R^aR^b$ ,  $-P(O)NR^aR^b$ ,  $-P(O)_2NR^aR^b$ ,  $-P(O)OR^a$ ,  $-P(O)_2OR^a$ ,  $-CN$ , o  $-NO_2$ , o  $R^1$  e  $R^2$  presi assieme al carbonio o carboni a cui essi sono attaccati formano un  $C_{3-6}$ cicloalchile o un eterocicloalchile da 4 a 6 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, eteroarile mono o biciclico, eterocicloalchile da 4 a 6 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{1-6}$ alchile,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)NR^eR^f$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^eR^f$ ,  $-OS(O)_2NR^eR^f$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)NR^eR^f$ ,  $-S(O)_2NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^f$ ,  $-NR^eC(O)OR^f$ ,  $-NR^eC(O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eS(O)R^f$ ,  $-NR^eS(O)_2R^f$ ,  $-NR^eS(O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-PR^eR^f$ ,  $-P(O)R^eR^f$ ,  $-P(O)_2R^eR^f$ ,  $-P(O)NR^eR^f$ ,  $-P(O)_2NR^eR^f$ ,  $-P(O)OR^e$ ,  $-P(O)_2OR^e$ ,  $-CN$ , o  $-NO_2$ ;

ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile mono o biciclico, in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_6-$

10arile, o eteroarile mono o biciclico è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile, -OR<sup>e'</sup>, -OC(O)R<sup>e'</sup>, -OC(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -OS(O)R<sup>e'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>, -OS(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -SR<sup>e'</sup>, -S(O)R<sup>e'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>, -S(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>C(O)R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>C(O)OR<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>C(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -C(O)R<sup>e'</sup>, -C(O)OR<sup>e'</sup>, -C(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -PR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -P(O)R<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -P(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -P(O)OR<sup>e'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>OR<sup>e'</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>;

ciascun R<sup>3'</sup> e R<sup>4'</sup> è indipendentemente deuterio, alogeno, -OR<sup>c'</sup>, -OC(O)R<sup>c'</sup>, -OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -OC(=N)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -OS(O)R<sup>c'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>c'</sup>, -OS(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -SR<sup>c'</sup>, -S(O)R<sup>c'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c'</sup>, -S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>C(=N)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>S(O)R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -NR<sup>c'</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -C(O)R<sup>c'</sup>, -C(O)OR<sup>c'</sup>, -C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -C(=N)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -PR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -P(O)R<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>R<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -P(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>, -P(O)OR<sup>c'</sup>, -P(O)<sub>2</sub>OR<sup>c'</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico, o qualsiasi due R<sup>3'</sup> gruppi o qualsiasi due R<sup>4'</sup> gruppi presi assieme all'anello a cui essi sono attaccati formano un C<sub>5-8</sub>cicloalchile o un eterocicloalchile da 5 a 8 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, eteroarile mono o biciclico C<sub>5-8</sub>cicloalchile o un eterocicloalchile da 5 a 8 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile, -OR<sup>e'</sup>, -OC(O)R<sup>e'</sup>, -OC(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -OS(O)R<sup>e'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>, -OS(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -SR<sup>e'</sup>, -S(O)R<sup>e'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>, -S(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f'</sup>, -

$S(O)_2NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^f$ ,  $-NR^eC(O)OR^f$ ,  $-NR^eC(O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eS(O)R^f$ ,  $-NR^eS(O)_2R^f$ ,  $-NR^eS(O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-PR^eR^f$ ,  $-P(O)R^eR^f$ ,  $-P(O)_2R^eR^f$ ,  $-P(O)NR^eR^f$ ,  $-P(O)_2NR^eR^f$ ,  $-P(O)OR^e$ ,  $-P(O)_2OR^e$ ,  $-CN$ , o  $-NO_2$ ;  $R^7$  è H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile mono o biciclico, in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile mono o biciclico è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno,  $-OR^i$ ,  $-OC(O)R^i$ ,  $-OC(O)NR^iR^j$ ,  $-OS(O)R^i$ ,  $-OS(O)_2R^i$ ,  $-OS(O)NR^iR^j$ ,  $-OS(O)_2NR^iR^j$ ,  $-SR^i$ ,  $-S(O)R^i$ ,  $-S(O)_2R^i$ ,  $-S(O)NR^iR^j$ ,  $-S(O)_2NR^iR^j$ ,  $-NR^iR^j$ ,  $-NR^iC(O)R^j$ ,  $-NR^iC(O)OR^j$ ,  $-NR^iC(O)NR^iR^j$ ,  $-NR^iS(O)R^j$ ,  $-NR^iS(O)_2R^j$ ,  $-NR^iS(O)NR^iR^j$ ,  $-NR^iS(O)_2NR^iR^j$ ,  $-C(O)R^i$ ,  $-C(O)OR^i$ ,  $-C(O)NR^iR^j$ ,  $-PR^iR^j$ ,  $-P(O)R^iR^j$ ,  $-P(O)_2R^iR^j$ ,  $-P(O)NR^iR^j$ ,  $-P(O)_2NR^iR^j$ ,  $-P(O)OR^i$ ,  $-P(O)_2OR^i$ ,  $-CN$ , o  $-NO_2$ ;

ciascun  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^i$  e  $R^j$  è indipendentemente selezionato dal gruppo composto da H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, ed eteroarile;

$m'$  è 2, 3, 4, o 5;

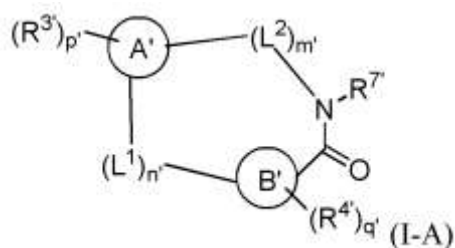
$n'$  è 2, 3, o 4;

$p'$  è 0, 1, 2, 3, o 4; e

$q'$  è 0, 1, 2, 3, o 4;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

La presente specifica inoltre divulga un'entità chimica della seguente Formula (I-A) (Formula (I-A) rientra nell'invenzione a condizione che si sovrapponga con Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1):



in cui

Anello A' e Anello B' sono ciascuno indipendentemente un arile o eteroarile monociclico o biciclico;

in cui uno di Anello A' e Anello B' è un arile o eteroarile monociclico e l'altro è un eteroarile biciclico; e almeno uno di Anello A' e Anello B' comprende almeno un membro ad anello di azoto;

ciascun  $R^3$  e  $R^4$  è indipendentemente deuterio, alogeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-OC(=N)NR^cR^d$ ,  $-OS(O)_{0-2}R^c$ ,  $-OS(O)_{0-2}NR^cR^d$ ,  $-S(O)_{0-2}R^c$ ,  $-S(O)_{0-2}NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^cC(O)R^d$ ,  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^cC(=N)NR^cR^d$ ,  $-NR^cS(O)_{0-2}R^d$ ,  $-NR^cS(O)_{0-2}NR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=N)NR^cR^d$ ,  $-P(O)_{0-2}R^cR^d$ ,  $-P(O)_{0-2}NR^cR^d$ ,  $-P(O)_{0-2}OR^c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico; o qualsiasi due  $R^3$  gruppi o qualsiasi due  $R^4$  gruppi presi assieme all'anello a cui essi sono attaccati formano un  $C_{5-8}$ cicloalchile o un eterocicloalchile da 5 a 8 membri;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, ed eteroarile mono o biciclico è non sostituito o sostituito con uno

o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile, -OR<sup>e'</sup>, -OC(O)R<sup>e'</sup>, -OC(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>e'</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>e'</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e'</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e'</sup>C(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -C(O)R<sup>e'</sup>, -C(O)OR<sup>e'</sup>, -C(O)NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>R<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e'</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>OR<sup>e'</sup>, -CN, e-NO<sub>2</sub>; e

ciascun R<sup>c'</sup>, R<sup>d'</sup>, R<sup>e'</sup>, e R<sup>f</sup> è indipendentemente selezionato dal gruppo composto da H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, ed eteroarile;

R<sup>7'</sup> è H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, o eteroarile è sostituito o non sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno, -OR<sup>i'</sup>, -OC(O)R<sup>i'</sup>, -OC(O)NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>i'</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>i'</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -NR<sup>i'</sup>C(O)R<sup>j'</sup>, -NR<sup>i'</sup>C(O)NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -NR<sup>i'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>j'</sup>, -NR<sup>i'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -C(O)R<sup>i'</sup>, -C(O)OR<sup>i'</sup>, -C(O)NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>R<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>i'</sup>R<sup>j'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>OR<sup>i'</sup>, -CN, e-NO<sub>2</sub>;

in cui ciascun R<sup>i'</sup> e R<sup>j'</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

ciascun L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> è indipendentemente -C(R<sup>1'</sup>)(R<sup>2'</sup>)-, -O-, -N(R<sup>k'</sup>)-, o -S(O)<sub>0-2</sub>;

in cui ciascun R<sup>1'</sup> e R<sup>2'</sup> sono indipendentemente H, deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7

membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico; o R<sup>1'</sup> e R<sup>2'</sup> presi assieme al carbonio o carboni a cui essi sono attaccati formano un C<sub>3-6</sub>cicloalchile o un eterocicloalchile da 4 a 6 membri;

ciascun R<sup>k'</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, o eteroarile in R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, o R<sup>k'</sup> è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alochile, -OR<sup>a'</sup>, -OC(O)R<sup>a'</sup>, -OC(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>a'</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>C(O)R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>C(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -C(O)R<sup>a'</sup>, -C(O)OR<sup>a'</sup>, -C(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>R<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>OR<sup>a'</sup>, -CN, e-NO<sub>2</sub>;

in cui ciascun R<sup>a'</sup> e R<sup>b'</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile;

m' è 3, 4, o 5;

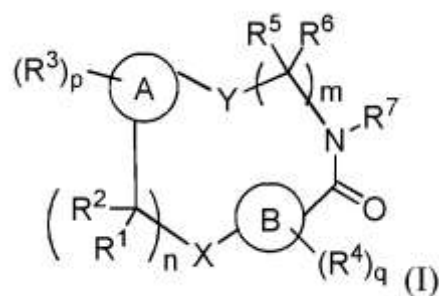
n' è 2, 3, o 4;

p' è 0, 1, 2, 3, o 4; e

q' è 0, 1, 2, 3, o 4;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

La presente specifica inoltre divulga un'entità chimica della seguente Formula (I) (Formula (I-A) rientra nell'invenzione a condizione che si sovrapponga con Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1):



in cui

Anello A e Anello B sono ciascuno indipendentemente un arile o eteroarile monociclico o biciclico; in cui uno di Anello A e Anello B è monociclico e l'altro è biciclico; e Anello comprende almeno un membro ad anello di azoto;

$R^1$  e  $R^2$  sono ciascuno indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico; o  $R^1$  e  $R^2$  presi assieme al carbonio a cui essi sono attaccati formano un  $C_{3-6}$ cicloalchile o un eterocicloalchile da 4 a 6 membri;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, o eteroarile è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{1-6}$ alchile,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-OS(O)_{0-2}R^a$ ,  $-OS(O)_{0-2}NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_{0-2}R^b$ ,  $-NR^aS(O)_{0-2}NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-P(O)_{0-2}R^aR^b$ ,  $-P(O)_{0-2}NR^aR^b$ ,  $-P(O)_{0-2}OR^a$ ,  $-CN$ , e  $-NO_2$ ;

in cui ciascun  $R^a$  e  $R^b$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile;

ciascun  $R^3$  e  $R^4$  è indipendentemente deuterio, alogeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-OC(=N)NR^cR^d$ ,  $-OS(O)_{0-2}R^c$ ,  $-OS(O)_{0-2}NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ , -

NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=N)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(=N)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>OR<sup>c</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, ed eteroarile mono o biciclico è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alochile, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -P(O)<sub>0-2</sub>OR<sup>e</sup>, -CN, e -NO<sub>2</sub>; e

ciascun R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, e R<sup>f</sup> è indipendentemente selezionato dal gruppo composto da H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, ed eteroarile;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> sono ciascuno indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico; o R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> presi assieme al carbonio a cui essi sono attaccati formano un C<sub>3-6</sub>cicloalchile o un eterocicloalchile da 4 a 6 membri;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, o eteroarile è sostituito o non sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alochile, -OR<sup>g</sup>, -OC(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -C(O)R<sup>g</sup>, -

$C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^gR^h$ ,  $-P(O)_{0-2}R^gR^h$ ,  $-P(O)_{0-2}NR^gR^h$ ,  $-P(O)_{0-2}OR^g$ ,  $-CN$ , e  $-NO_2$ ;

in cui ciascun  $R^g$  e  $R^h$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

$R^7$  è H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

in cui ciascun alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, fenile, naftile, o eteroarile è sostituito o non sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo composto da deuterio, alogeno,  $-OR^i$ ,  $-OC(O)R^i$ ,  $-OC(O)NR^iR^j$ ,  $-OS(O)_{0-2}R^i$ ,  $-OS(O)_{0-2}NR^iR^j$ ,  $-NR^iR^j$ ,  $-NR^iC(O)R^j$ ,  $-NR^iC(O)NR^iR^j$ ,  $-NR^iS(O)_{0-2}R^j$ ,  $-NR^iS(O)_{0-2}NR^iR^j$ ,  $-C(O)R^i$ ,  $-C(O)OR^i$ ,  $-C(O)NR^iR^j$ ,  $-P(O)_{0-2}R^iR^j$ ,  $-P(O)_{0-2}NR^iR^j$ ,  $-P(O)_{0-2}OR^i$ ,  $-CN$ , e  $-NO_2$ ;

in cui ciascun  $R^i$  e  $R^j$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

X e Y sono ciascuno indipendentemente  $-C(R^k)(R^k)-$ ,  $-O-$ , o  $-N(R^k)-$ ;

in cui ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, fenile, naftile, o eteroarile mono o biciclico;

m è 2, 3, o 4;

n è 1, 2, o 3;

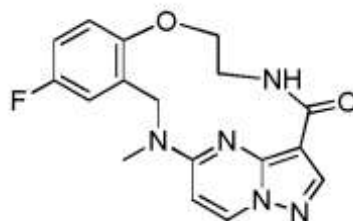
p è 0, 1, 2, 3, o 4; e

q è 0, 1, 2, 3, o 4;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

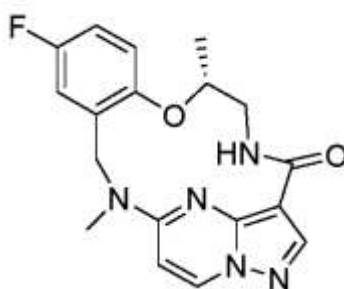
In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto selezionato da quelle specie descritte o esemplificate nella descrizione dettagliata di cui sotto. I composti della Formula (I) o (I-A) sono secondo l'invenzione a condizione che essi rientrino nella Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula



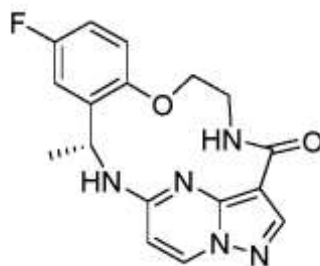
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula



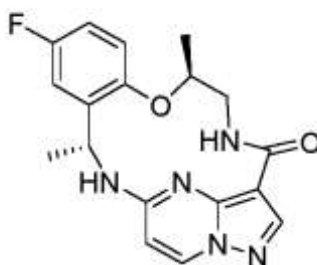
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula



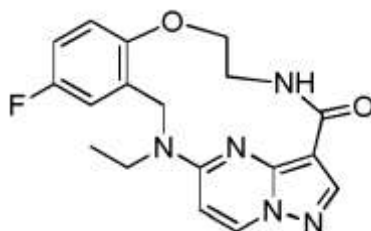
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula



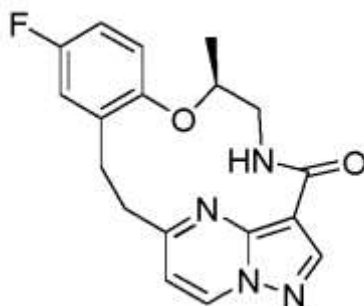
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula



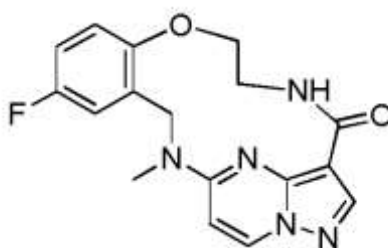
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In certe forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è un composto avente la formula

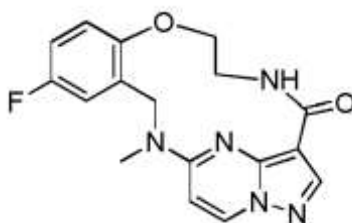


o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

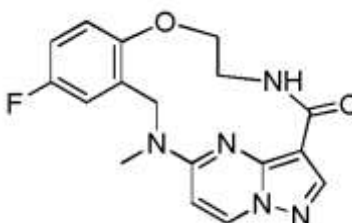
In un ulteriore aspetto, l'invenzione riguarda una forma cristallina della base libera del composto della formula



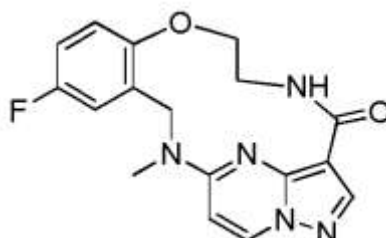
avente un motivo di diffrazione a raggi X su polveri sostanzialmente lo stesso della Fig. XX. In alcune forme di realizzazione, la forma polimorfa cristallina 1 della base libera del composto della formula



in cui il motivo di diffrazione a raggi X su polveri ha un picco in angolo di diffrazione ( $2\theta$ ) di 21,94. In alcune forme di realizzazione, la forma polimorfa 1 della base libera del composto della formula



in cui il motivo di diffrazione a raggi X su polveri ha picchi in angoli di diffrazione ( $2\theta$ ) di 21,94 e 23,96. In alcune forme di realizzazione, la forma polimorfa 1 della base libera del composto della formula



in cui il motivo di diffrazione a raggi X su polveri ha picchi in angoli di diffrazione ( $2\theta$ ) di 21,94, 23,96 e 19,64.

In un ulteriore aspetto, l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente almeno un composto della Formula (I) o (I-A) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso. Composizioni farmaceutiche secondo l'invenzione possono inoltre comprendere un eccipiente farmaceuticamente accettabile. L'invenzione è anche un composto della Formula (I) o (I-A) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso per l'uso come medicinale.

In un altro aspetto, la specifica divulga un metodo di trattamento di cancro, dolore, malattie neurologiche, malattie autoimmuni o infiammazione comprendente somministrare a un soggetto in necessità di tale trattamento una quantità efficace di almeno un composto della Formula (I) o (I-A) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In un altro aspetto, la specifica divulga l'uso di un composto della Formula (I) o (I-A) nella preparazione di un medicinale per il trattamento di tali malattie e condizioni mediche, e l'uso di tale composti e sali per il trattamento di tali malattie e condizioni mediche.

In ancora un altro aspetto, la specifica divulga un metodo di inibizione di protein o tirosin chinasi, includente uno o più di MET, ALK, ROS1, AXL, TRK, e JAK, comprendente mettere a contatto una cellula comprendente una o più di tale chinasi con una quantità efficace di almeno un composto della Formula (I) o (I-A) o un sale di esso, e/o con almeno una composizione farmaceutica dell'invenzione, in cui il contatto è *in vitro*, *ex vivo*, o *in vivo*.

Forme di realizzazione, caratteristiche, e vantaggi aggiuntivi dell'invenzione saranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata e attraverso la pratica dell'invenzione.

#### DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Fig. 1 mostra un motivo di diffrazione a raggi X su polveri della forma polimorfa cristallina 1 della base libera di 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclo-tridecin-4(5H)-one (Esempio 20).

Fig. 2 mostra un termogramma di calorimetria a scansione differenziale della forma polimorfa cristallina 1 della base libera di 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclo-tridecin-4(5H)-one (Esempio 20).

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Salvo definito diversamente, tutti i termini tecnici o scientifici qui usati hanno lo stesso significato che è comunemente compreso da un comune esperto della tecnica a cui questa invenzione appartiene. Come qui usate, e nelle rivendicazioni annesse, le forme singolare "uno/una" "un/un" e "il/lo/la" includono riferimenti plurali salvo il contesto detti chiaramente diversamente. Si annota

inoltre che le rivendicazioni possono essere redatte per escludere qualsiasi elemento facoltativo. Come tale, questa dichiarazione intende fungere da base antecedente per l'uso di tale terminologia esclusiva come "solamente" "solo" e simili in collegamento con l'enunciazione di elementi della rivendicazione, o l'uso di un limite "negativo".

Come qui usati, i termini "includente", "contenente", e "comprendente" sono usati nel loro senso aperto, non limitante.

Per fornire una descrizione più concisa, alcune delle espressioni quantitative fornite qui non sono qualificate con il termine "circa". È compreso che, che il termine "circa" sia usato esplicitamente o meno, ogni quantità qui fornita intende fare riferimento al valore effettivo fornito e intende anche fare riferimento all'approssimazione di tale valore fornito che sarebbe ragionevolmente dedotto in base alla comune competenza della tecnica, includendo equivalenti e approssimazioni a causa delle condizioni sperimentali e/o di misurazione per tale valore fornito. Quando una resa è fornita come percentuale, tale resa indica una massa dell'entità per cui la resa è fornita rispetto alla quantità massima della stessa entità che potrebbe essere ottenuta nelle particolari condizioni stechiometriche. Concentrazioni che sono fornite come percentuali fanno riferimento a rapporti di massa, salvo indicato diversamente.

Salvo definito diversamente, tutti i termini tecnici e scientifici qui usati hanno lo stesso significato di quanto comunemente compreso da un comune esperto della tecnica a cui questa invenzione appartiene. Sebbene qualsiasi metodo e materiale simile o equivalente a quelli descritti qui possa anche essere usato nella pratica o nel test della presente invenzione, i metodi e materiali preferiti sono ora descritti. Eccetto altrimenti annotato, i metodi e le tecniche delle

presenti forme di realizzazione sono generalmente eseguiti secondo metodi convenzionali ben noti nella tecnica e come descritto in vari riferimenti generali e più specifici che sono citati e discussi nella presente specifica. Si veda, per esempio, Loudon, *Organic Chemistry*, quarta edizione, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith e March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edizione, Wiley-Interscience, 2001.

Nomenclatura chimica per composti descritti qui è generalmente derivata usando ACD/Name 2014 (ACD/Labs) o ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer) commercialmente disponibile.

#### DEFINIZIONI CHIMICHE

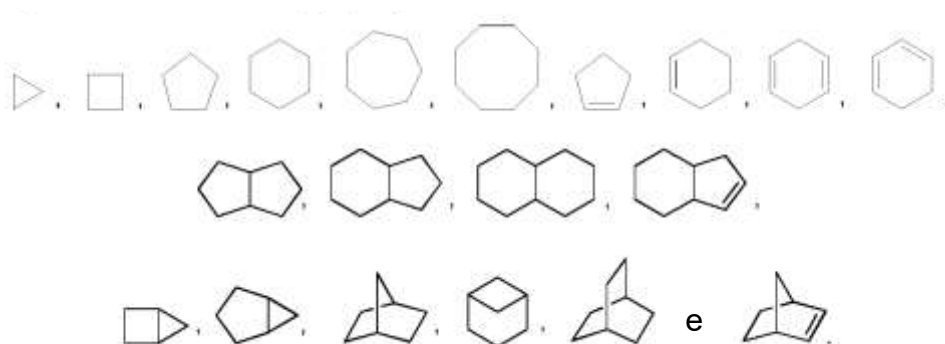
Il termine “alchile” indica un gruppo alchile a catena diritta o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio nella catena. Esempi di gruppi alchile includono metile (Me), etile (Et), n-propile, isopropile, butile, isobutile, sec-butile, tert-butile (tBu), pentile, isopentile, tert-pentile, esile, isoesele, e gruppi che in luce dell'ordinaria competenza nella tecnica e degli insegnamenti qui forniti sarebbero considerati equivalenti a uno qualsiasi degli esempi precedenti.

Il termine “alchenile” indica un gruppo idrocarburo a catena diritta o ramificata avente da 2 a 12 atomi di carbonio nella catena, e avente uno o più doppi legami. Esempi di gruppi alchenile includono etenile (o vinile), allile, e but-3-en-1-ile. Inclusi all'interno di questo termine sono cis e trans isomeri e miscele di essi.

Il termine “alchinile” indica un gruppo idrocarburo a catena diritta o ramificata avente da 2 a 12 atomi di carbonio nella catena, e avente uno o più tripli

legami. Esempi di gruppi alchilici includono acetilenile ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) e propargile ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

Il termine “cicloalchile” indica un carbociclo saturo o parzialmente saturo, monociclico o policiclico avente da 3 a 12 atomi ad anello. Carbocicli policiclici includono sistemi policiclici fusi, a ponte, e spiro. Esempi illustrativi di gruppi cicloalchile includono le seguenti entità, nella forma di frazioni adeguatamente legate:

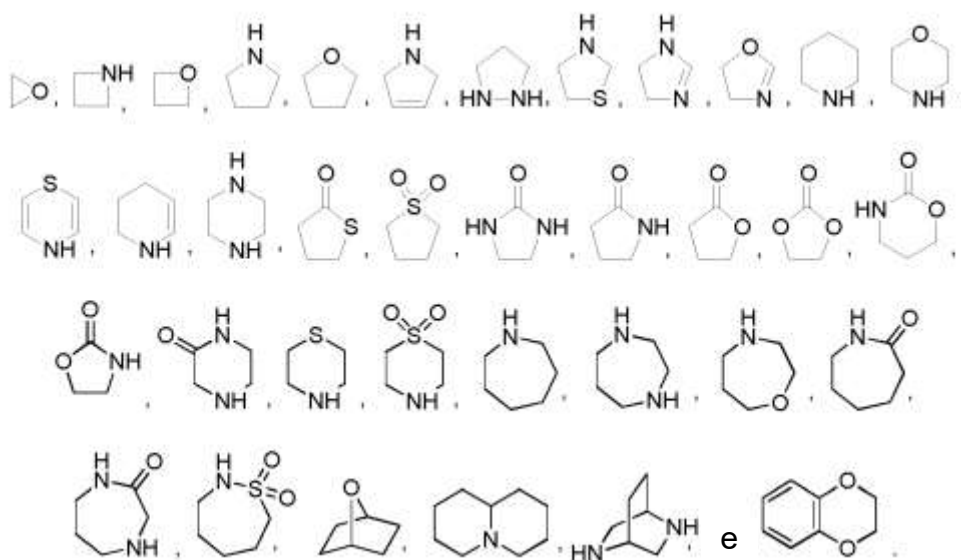


Il termine “alogeno” rappresenta cloro, fluoro, bromo, o iodio. Il termine “alo” rappresenta cloro, fluoro, bromo, o iodio.

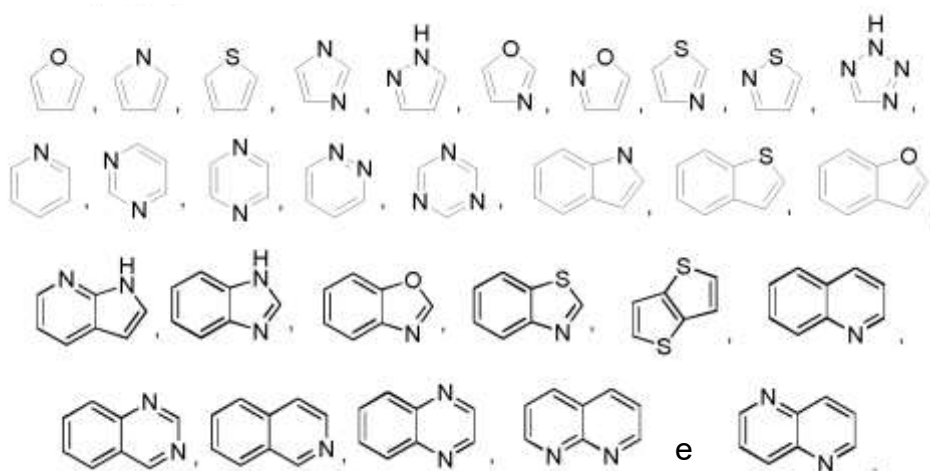
Il termine “aloalchile” indica un gruppo alchile con uno o più alo sostituenti, o uno, due, o tre alo sostituenti. Esempi di gruppi aloalchile includono  $-\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , e  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ .

Il termine “arile” indica gruppi monociclici interamente di carbonio o policiclici ad anello fuso da 6 a 14 atomi di carbonio ( $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ ) aventi un sistema a pi-elettroni completamente coniugato. Arile include gruppi monociclici interamente di carbonio o policiclici ad anello fuso da 6 a 10 atomi di carbonio (per esempio, “ $\text{C}_{6-10}$ arile”). Esempi di gruppi arile sono fenile, naftalenile e antracene. Il gruppo arile può essere sostituito come descritto sopra per alchile o non sostituito. Gruppi sostituenti includono anche quelli descritti altrove in questa divulgazione in collegamento con arile.

Il termine “eterocicloalchile” indica una struttura ad anello monociclico o policiclico che è satura o parzialmente satura e ha da 3 a 12 atomi ad anello, con da 1 a 5 degli atomi ad anello selezionati da azoto, ossigeno, e zolfo. Sistemi ad anello policiclico includono sistemi fusi, a ponte e spiro. La struttura ad anello può facoltativamente contenere fino a due gruppi osso su membri ad anello di carbonio o zolfo. Esempi illustrativi di gruppi eterocicloalchile includono le seguenti entità, nella forma di frazioni adeguatamente legate:



Il termine “eteroarile” indica un eterociclo aromatico monociclico, biciclico fuso, o policiclico fuso (struttura ad anello avente atomi ad anello o membri selezionati da atomi di carbonio e fino a quattro eteroatomi selezionati da azoto, ossigeno, e zolfo) avente da 3 a 12 atomi ad anello per eterociclo. Esempi illustrativi di gruppi eteroarile includono le seguenti entità, nella forma di frazioni adeguatamente legate:



Un eteroarile “monociclico” è un eterociclo aromatico da cinque o sei membri.

Un eteroarile da cinque membri contiene fino a quattro atomi ad anello di eteroatomo, dove (a) un atomo ad anello è ossigeno e zolfo e zero, uno, o due atomi ad anello sono azoto, o (b) zero atomi ad anello sono ossigeno o zolfo e fino a quattro atomi ad anello sono azoto. In alcune forme di realizzazione, un eteroarile da cinque membri è furano, tiofene, pirrolo, ossazolo, isossazolo, tiazolo, isotiazolo, pirazolo, imidazolo, ossadiazolo, tiadiazolo, triazolo, o tetrazolo. Un eteroarile da sei membri contiene uno o due atomi ad anello di azoto. In alcune forme di realizzazione, un eteroarile da sei membri è piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, o triazina. Un “eteroarile biciclico” è un sistema biciclico fuso comprendente un anello eteroarile fuso in un anello fenile o un altro eteroarile.

Il termine “osso” rappresenta un ossigeno carbonile. Per esempio, un ciclo-pentile sostituito con osso è ciclopentanone.

Il termine “sostituito” significa che il gruppo o frazione specificati portano uno o più sostituenti. Il termine “non sostituito” significa che il gruppo specificato non porta sostituenti. Dove il termine “sostituito” è usato per descrivere un sistema strutturale, la sostituzione intende verificarsi in qualsiasi posizione di

valenza consentita sul sistema. In alcune forme di realizzazione, “sostituito” significa che il gruppo o frazione specificati portano uno, due, o tre sostituenti. In altre forme di realizzazione, “sostituito” significa che il gruppo o frazione specificati portano uno o due sostituenti. In ancora altre forme di realizzazione, “sostituito” significa che il gruppo o frazione specificati portano un sostituito.

Qualsiasi formula qui rappresentata intende rappresentare un composto di quella formula strutturale, nonché certe variazioni o forme. Per esempio, una formula qui fornita intende includere una forma racemica, o uno o più isomeri enantiomerici, diastereomerici, o geometrici, o una miscela di essi. In aggiunta, qualsiasi formula qui fornita intende fare riferimento anche a un idrato, solvato, o polimorfo di un tale composto, o una miscela di essi.

Qualsiasi formula qui fornita intende anche rappresentare forme non etichettate nonché forme isotopicamente etichettate dei composti. Composti isotopicamente etichettati hanno strutture rappresentate dalle formule qui fornite eccetto che uno o più atomi sono sostituiti da un atomo avente una massa atomica o massa numerica selezionata. Esempi di isotopi che possono essere incorporati nei composti dell'invenzione includono isotopi di idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, fluoro, cloro, e iodio, come  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , e  $^{125}\text{I}$ , rispettivamente. Tali composti isotopicamente etichettati sono utili in studi metabolici (preferibilmente con  $^{14}\text{C}$ ), studi di cinetica di reazione (con, per esempio  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), tecniche di rilevamento o imaging [come tomografia a emissione di positroni (PET) o tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT)] includendo saggi di distribuzione di tessuto di substrato o di farmaco, o in trattamento radioattivo di pazienti. Inoltre, sostitu-

zione con isotopi più pesanti come deuterio (ossia,  $^2\text{H}$ ) può ottenere certi vantaggi terapeutici risultanti da maggiore stabilità metabolica, per esempio, requisiti di dosaggio ridotto o emivita *in vivo* aumentata. Composti isotopicamente etichettati di questa invenzione e profarmaci di essi possono generalmente essere preparati eseguendo le procedure divulgate negli schemi o negli esempi e preparazioni descritti sotto sostituendo un reagente etichettato isotopicamente prontamente disponibile con un reagente non isotopicamente etichettato.

La nomenclatura “(ATOM)<sub>i-j</sub>” con  $j > i$ , quando applicata qui a una classe di sostituenti, intende fare riferimento a forme di realizzazione di questa invenzione per cui ciascun numero di membri di atomo, da  $i$  a  $j$  includendo  $i$  e  $j$ , è indipendentemente realizzato. A titolo di esempio, il termine  $\text{C}_{1,3}$  indica indipendentemente forme di realizzazione che hanno un membro di carbonio ( $\text{C}_1$ ), forme di realizzazione che hanno due membri di carbonio ( $\text{C}_2$ ), e forme di realizzazione che hanno tre membri di carbonio ( $\text{C}_3$ ).

Qualsiasi di-sostituente qui indicato intende racchiudere le varie possibilità di attacco quando più di una di tali possibilità è consentita. Per esempio, riferimento a di-sostituente  $-\text{A}-\text{B}-$ , dove  $\text{A} \neq \text{B}$ , indica qui tale di-sostituente con  $\text{A}$  attaccato a un primo membro sostituito e  $\text{B}$  attaccato a un secondo membro sostituito, e indica anche tale di-sostituente con  $\text{A}$  attaccato al secondo membro sostituito e  $\text{B}$  attaccato al primo membro sostituito.

L’invenzione include anche sali farmaceuticamente accettabili dei composti rappresentati dalla Formula (I) o (I-A), preferibilmente di quelli descritti sopra e dei composti specifici esemplificati qui, e composizioni farmaceutiche comprendenti tali sali, e metodi di uso di tali sali.

Un “sale farmaceuticamente accettabile” intende significare un sale di un acido o base libero/a di un composto rappresentato qui che è non tossico, biologicamente tollerabile, o altrimenti biologicamente adatto per somministrazione al soggetto. Si veda, generalmente, S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Sali farmaceuticamente accettabili preferiti sono quelli che sono farmacologicamente efficaci e adatti per contatto con i tessuti di soggetti senza tossicità, irritazione, o risposta allergica ingiustificata. Un composto descritto qui può possedere un gruppo sufficientemente acido, un gruppo sufficientemente basico, entrambi i tipi di gruppi funzionali, o più di uno di ciascun tipo, e di conseguenza reagisce con un numero di basi inorganiche o organiche, e acidi inorganici e organici, per formare un sale farmaceuticamente accettabile.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili includono solfati, piro-solfati, bisolfati, solfiti, bisolfiti, fosfati, monoidrogenfosfati, diidrogenfosfati, metafosfati, pirofosfati, cloruri, bromuri, ioduri, acetati, propionati, decanoati, caprilati, acrilati, formati, isobutirati, caproati, eptanoati, propiolati, ossalati, malonati, succinati, suberati, sebacati, fumarati, maleati, butano-1,4-dioati, esano-1,6-dioati, benzoati, clorobenzoati, metilbenzoati, dinitrobenzoati, idrossibenzoati, metossibenzoati, ftalati, solfonati, metilsolfonati, propilsolfonati, besilati, xilenesolfonati, naftalene-1-solfonati, naftalene-2-solfonati, fenilacetati, fenilpropionati, fenilbutirati, citrati, lattati,  $\gamma$ -idrossibutirati, glicolati, tartrati, e mandelati. Liste di altri sali farmaceuticamente accettabili adatti si trovano in Remington's Pharmaceutical Sciences, diciassettesima edizione, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Per un composto della Formula (I) o (I-A) che contiene un azoto basico, un sale farmaceuticamente accettabile può essere preparato mediante qualsiasi metodo adatto disponibile nella tecnica, per esempio, trattamento della base libera con un acido inorganico, come acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido solfamminico, acido nitrico, acido borico, e acido fosforico, o con un acido organico, come acido acetico, acido fenilacetico, acido propionico, acido stearico, acido lattico, acido ascorbico, acido maleico, acido idrossimalico, acido isetionico, acido succinico, acido valerico, acido fumarico, acido malonico, acido piruvico, acido ossalico, acido glicolico, acido salicilico, acido oleico, acido palmitico, acido laurico, un acido piranosidilico, come acido glucuronico o acido galatturonico, un acido alfa-idrossi, come acido mandelico, acido citrico, o acido tartarico, un amminoacido, come acido aspartico o acido glutammico, un acido aromatico, come acido benzoico, acido 2-acetossibenzoico, acido naftoico, o acido cinnamico, un acido solfonico, come acido lauril-solfonico, acido p-toluenesolfonico, acido metanosolfonico, o acido etanosolfonico, o qualsiasi miscela di acidi compatibile come quelli forniti come esempi qui, e qualsiasi altro acido e miscela di esso che sono considerati come equivalenti o sostituti accettabili in luce del livello di competenza ordinaria in questa tecnologia.

La specifica divulga anche profarmaci farmaceuticamente accettabili dei composti della Formula (I) o (IA), e metodi di trattamento impieganti tali profarmaci farmaceuticamente accettabili. Il termine “profarmaco” significa un precursore di un composto designato che, in seguito a somministrazione a un soggetto, rende il composto *in vivo* tramite un processo chimico o fisiologico come solvolisi o clivaggio enzimatico, o in condizioni fisiologiche (per esempio, un

profarmaco portato a pH fisiologico è convertito nel composto della Formula (I) o (I-A)). Un “profarmaco farmaceuticamente accettabile” è un profarmaco che non è tossico, biologicamente tollerabile, e altrimenti biologicamente adatto per somministrazione al soggetto. Procedure illustrative per la selezione e preparazione di derivati di profarmaci adatti sono descritte, per esempio, in “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

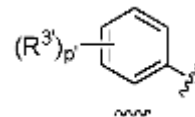
La specifica divulga anche metaboliti farmaceuticamente attivi di composti della Formula (I) o (I-A), e usi di tali metaboliti nei metodi divulgati qui. Un “metabolita farmaceuticamente attivo” significa un prodotto farmacologicamente attivo di metabolismo nel corpo di un composto della Formula (I) o (I-A) o sale di esso. Profarmaci e metaboliti attivi di un composto possono essere determinati usando tecniche di routine note o disponibili nella tecnica. Si veda, per esempio, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); e Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., ed., Harwood Academic Publishers, 1991).

#### FORME DI REALIZZAZIONE RAPPRESENTATIVE

In alcune forme di realizzazione della Formula (I-A), Anello A' è arile o eteroarile monociclico e Anello B' è eteroarile biciclico. In altre forme di realizzazione, Anello A' è eteroarile biciclico e Anello B' è arile o eteroarile monociclico. In alcune forme di realizzazione, Anello A' è fenile o un eteroarile a 6

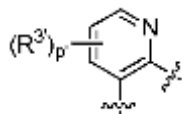
membri. In altre forme di realizzazione, Anello B' è eteroarile biciclico contenente 1, 2, o 3 atomi ad anello di azoto. In altre forme di realizzazione, Anello A' è fenile o piridile.

In ancora altre forme di realizzazione, Anello A' è fenile. In ancora altre

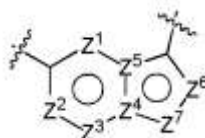


forme di realizzazione, Anello A' sostituito con  $-(R^{3'})_p$ , è

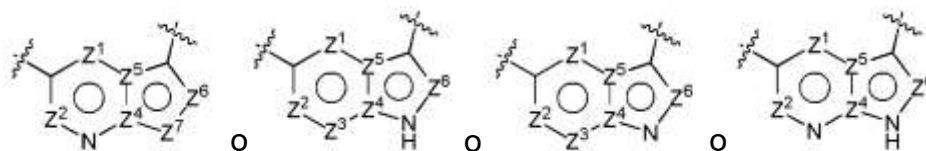
ancora altre forme di realizzazione, Anello A' sostituito con  $-(R^{3'})_p$ , è



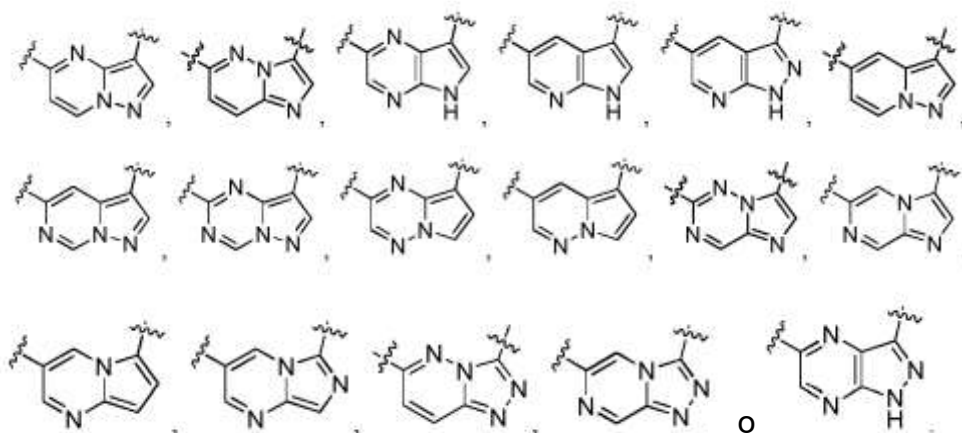
. In alcune forme di realizzazione, Anello B' è:



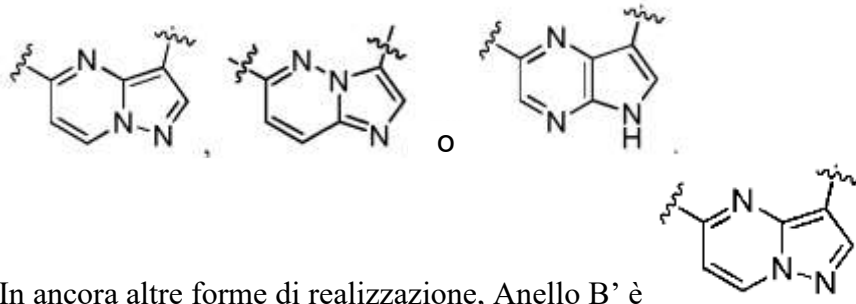
in cui  $Z^1-Z^7$  sono definiti come descritto qui. In ancora altre forme di realizzazione, Anello B' è:



in cui  $Z^{1-7}$  sono altrimenti definiti come descritto qui. In ancora altre forme di realizzazione, Anello B' è:

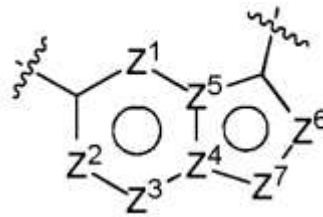


In ancora altre forme di realizzazione, Anello B' è

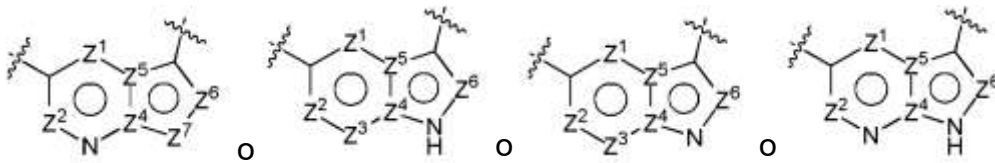


In ancora altre forme di realizzazione, Anello B' è

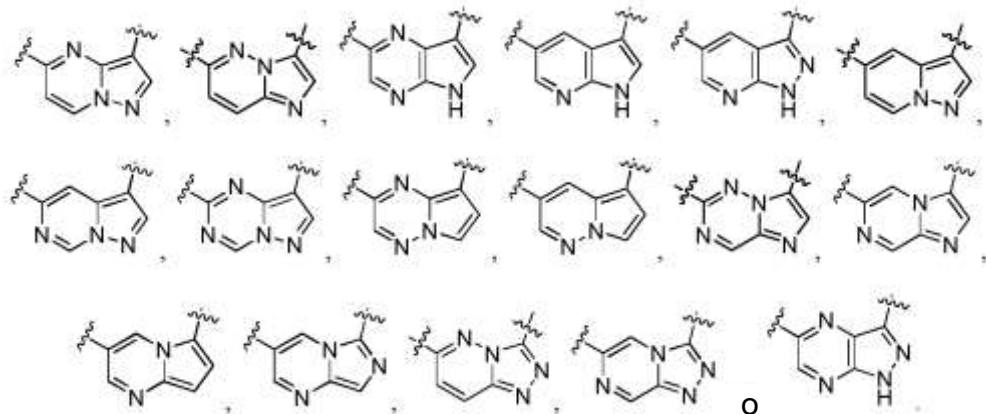
In altre forme di realizzazione della Formula (I-A), Anello A' è un gruppo eteroarile biciclico, ed è:



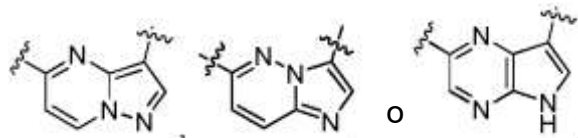
in cui  $Z^1-Z^7$  sono definiti come descritto qui. In ancora altre forme di realizzazione, Anello A' è:



in cui  $Z^{1-7}$  sono altrimenti definiti come descritto qui. In ancora altre forme di realizzazione, Anello A' è:

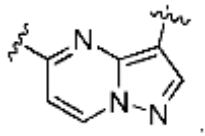


In ancora altre forme di realizzazione, Anello A' è



In ancora altre forme di realizza-

zione, Anello A' è



In alcune forme di realizzazione, Anello B' è l'arile o eteroarile monociclico. In altre forme di realizzazione, Anello B' è fenile. In altre forme di realizzazione, Anello B' è piridile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3'</sup> è indipendentemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, o tiomorfolinile. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun R<sup>3'</sup> è indipendentemente fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun R<sup>3'</sup> è fluoro o cloro.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>7'</sup> è H, deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I-A). In altre forme di realizzazione, R<sup>7'</sup> è H, o è metile, etile, propile, isopropile, o ciclopropile, ciascuno non sostituito o sostituito come nella Formula (I-A). In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>7'</sup> è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -

CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>7</sup> è H, metile, idrossietile, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, o 3-pirrolidinimetile. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>7</sup> è H o metile.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> sono ciascuno indipendentemente H, deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I-A). In altre forme di realizzazione, R<sup>1</sup> è H. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>2</sup> è deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I-A). In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>2</sup> è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>2</sup> è H, metile, fluorometile, idrossimetile o ciclopropile. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>2</sup> è H. In ancora altre forme di realizzazione, R<sup>2</sup> è metile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>k</sup> è indipendentemente H, metile, etile, propile, isopropile, o ciclopropile. In altre forme di realizzazione, ciascun R<sup>k</sup> è indipendentemente H o metile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> è indipendentemente -CH<sub>2</sub>- o -CH(metil)-, -CH(metil sostituito)-, -CH(C<sub>3-6</sub>ciclopropil)-, -CH(OH)-, -O-, -NH-, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)-, -N(C<sub>3-6</sub>ciclopropil)-, -S-, -S(O)-, o -SO<sub>2</sub>-. In alcune

forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})\text{-O-}$ , o  $-\text{CH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalchil})\text{-O-}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-\text{CH}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchile facoltativamente sostituito})\text{-N}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchile facoltativamente sostituito})\text{-}$ ,  $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alchile o C}(\text{O})\text{N}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchil})_2)\text{-N}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchile facoltativamente sostituito})$ . In ancora altre forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{0-2}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchile})$ . In alcune forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-(\text{CH}_2)_3-$ . In alcune forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-(\text{CH}_2)_2-$ . In alcune forme di realizzazione,  $-(L^1)_n-$  è  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

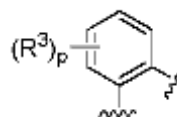
In alcune forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{O-}(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_{2-3}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{O-}(\text{CH}_2)_{2-3}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{N}(\text{R}^k)\text{-}(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_{2-3}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{N}(\text{H o C}_{1-4}\text{alchil})\text{-}(\text{CH}_2)_{2-3}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{S-}(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_{2-3}$ . In altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{SO}_2\text{-}(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_{2-3}$ . In ancora altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^k)\text{-}(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_2$ . In ancora altre forme di realizzazione,  $-(L^2)_m-$  è  $-(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_3$ .

In alcune forme di realizzazione,  $m'$  è 3. In altre forme di realizzazione,  $m'$  è 4. In ancora altre forme di realizzazione,  $m'$  è 5. In alcune forme di realizzazione,  $n'$  è 2. In altre forme di realizzazione,  $n'$  è 3. In ancora altre forme di realizzazione,  $n'$  è 4. In alcune forme di realizzazione,  $p'$  è 0, 1, o 2. In altre forme di realizzazione,  $p'$  è 1 o 2. In alcune forme di realizzazione,  $q'$  è 0. In altre forme di realizzazione,  $q'$  è 1. In ancora altre forme di realizzazione,  $q'$  è 2.

In alcune forme di realizzazione della Formula (I-A) vi sono composti della Formula (I), o sali farmaceuticamente accettabili di essi. In altre forme di realizzazione, composti della Formula (I-A) sono composti della Formula (I), in

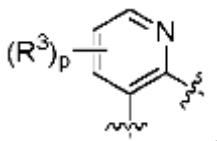
cui ciascuna variabile è indipendentemente definita come indicato sotto per Formula (I). In alcune forme di realizzazione, le variabili della Formula (I-A) mappano in Formula (I) come di seguito: A' è A; B' è B; R<sup>1'</sup> è R<sup>1</sup>; R<sup>2'</sup> è R<sup>2</sup>; R<sup>3'</sup> è R<sup>3</sup>; R<sup>4'</sup> è R<sup>4</sup>; R<sup>7'</sup> è R<sup>7</sup>; R<sup>a'</sup>-R<sup>f</sup> e R<sup>i'</sup>-R<sup>k</sup> mappano in R<sup>a</sup>-R<sup>f</sup> e R<sup>i</sup>-R<sup>k</sup>, rispettivamente; e L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> sono -Y-(C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>))<sub>m</sub>- e -C((R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>))<sub>n</sub>-X-, rispettivamente.

In alcune forme di realizzazione della Formula (I), Anello A è fenile o un eteroarile a 6 membri. In altre forme di realizzazione, Anello A è fenile o piridile. In ancora altre forme di realizzazione, Anello A è fenile. In ancora altre



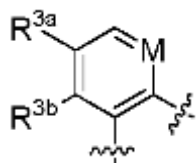
forme di realizzazione, Anello A sostituito con -(R<sup>3</sup>)<sub>p</sub> è

In ancora altre forme di realizzazione, Anello A sostituito con -(R<sup>3</sup>)<sub>p</sub> è



In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3</sup> è indipendentemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, o tiomorfolinile. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun R<sup>3</sup> è indipendentemente fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun R<sup>3</sup> è fluoro o cloro.

In ancora altre forme di realizzazione, Anello A sostituito con  $-(R^3)_p$  è



, dove  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, o

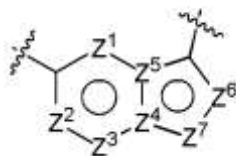
cloro e M è CH o N. In alcune forme di realizzazione,  $R^{3a}$  è fluoro.

In alcune forme di realizzazione, p è 1 o 2. In altre forme di realizzazione, p è zero. In ancora altre forme di realizzazione, p è 1. In ancora altre forme di realizzazione, p è 2.

In alcune forme di realizzazione, Anello B è un eteroarile biciclico. In altre forme di realizzazione, Anello B è a 9-membroed eteroarile biciclico.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^4$  è indipendentemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, o tiomorfolinile. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun  $R^4$  è indipendentemente fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>.

In altre forme di realizzazione, Anello B sostituito con  $-(R^4)_q$  è:



in cui  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , e  $Z^6$  sono ciascuno indipendentemente  $-C(R^x)-o N$ ;

in cui ciascun  $R^x$  è indipendentemente H, deuterio, alogeno, C<sub>1-4</sub>alchile, -O-C<sub>1-4</sub>alchile, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>alchile, -NH-fenile, -NH-eteroarile, CN, o -CF<sub>3</sub>;

$Z^4$  e  $Z^5$  sono ciascuno indipendentemente -C- o -N-; e

$Z^7$  è -CH-, -N-, o -NH-;

In altre forme di realizzazione:

(a)  $Z^1$ ,  $Z^4$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(b)  $Z^1$ ,  $Z^5$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(c)  $Z^1$  e  $Z^3$  sono ciascuno -N- e  $Z^7$  è -NH-;

(d)  $Z^3$  è -N- e  $Z^7$  è -NH-;

(e)  $Z^3$  e  $Z^6$  sono ciascuno -N- e  $Z^7$  è -NH-;

(f)  $Z^2$ ,  $Z^4$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(g)  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^4$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(h)  $Z^1$ ,  $Z^3$ , e  $Z^4$  sono ciascuno -N-;

(i)  $Z^3$  e  $Z^4$  sono ciascuno -N-;

(j)  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^5$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(k)  $Z^2$ ,  $Z^5$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(l)  $Z^3$  e  $Z^5$  sono ciascuno -N-;

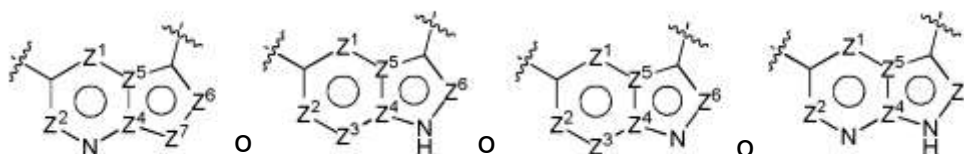
(m)  $Z^3$ ,  $Z^5$ , e  $Z^6$  sono ciascuno -N-;

(n)  $Z^1$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-;

(o)  $Z^2$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$ , e  $Z^7$  sono ciascuno -N-; o

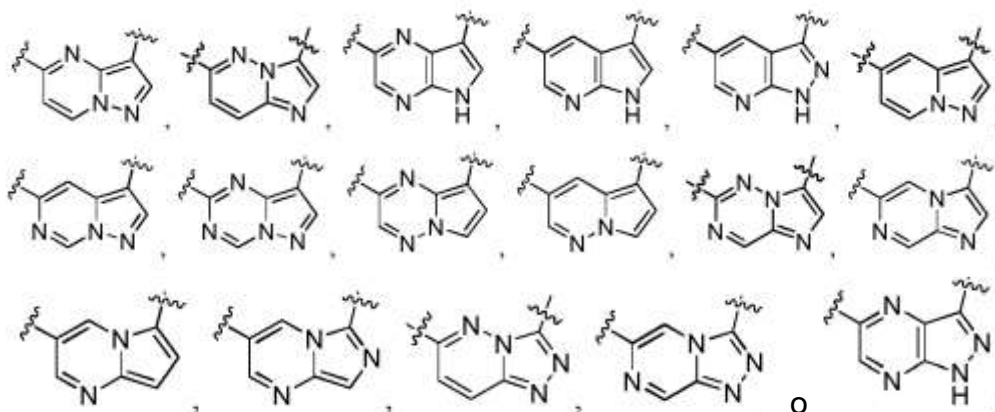
(p)  $Z^1$ ,  $Z^3$ , e  $Z^6$  sono ciascuno -N- e  $Z^7$  è -NH-.

In ancora altre forme di realizzazione di (a)-(p), ciascun atomo ad anello Z che non è definito espressamente è indipendentemente -C- o -C(R<sup>x</sup>)- (in modo uniforme con la definizione di tale atomo ad anello). In ancora altre forme di realizzazione,  $Z^3$  è -N-. In un'altra forma di realizzazione,  $Z^7$  è -N- o -NH-. In ancora altre forme di realizzazione,  $Z^3$  è -N- e  $Z^7$  è -N- o -NH-. In ancora altre forme di realizzazione, Anello B sostituito con  $-(R^4)_q$  è:

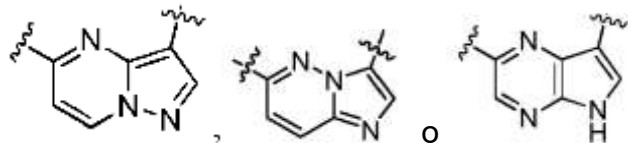


in cui  $Z^{1-7}$  sono altrimenti definiti come sopra.

In ancora altre forme di realizzazione, Anello B sostituito con  $-(R^4)_q$  è:

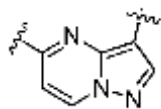


In ancora altre forme di realizzazione, Anello B sostituito con  $-(R^4)_q$  è



In ancora altre forme di rea-

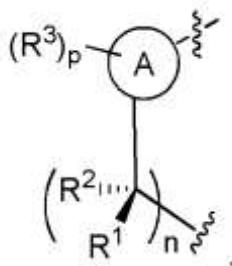
lizzazione, Anello B sostituito con  $-(R^4)_q$  è



In alcune forme di realizzazione,  $q$  è 0. In altre forme di realizzazione,  $q$  è 1.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  e  $R^2$  sono ciascuno indipendentemente H, deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I). In altre forme di realizzazione,  $R^1$  è H. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^2$  è deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazi-

nile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I). In ancora altre forme di realizzazione,  $R^2$  è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^2$  è H, metile, fluorometile, idrossimetile o ciclopropile. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^2$  è H. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^2$  è metile. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^1$  è H, e  $R^2$  è non H ed è nella configurazione stereochimica mostrata sotto:



In ancora altre forme di realizzazione,  $R^1$  e  $R^2$  sono presi assieme per formare un C<sub>3-6</sub>cicloalchile. In altre forme di realizzazione,  $R^1$  e  $R^2$  sono presi assieme per formare un eterocicloalchile da 5 o 6 membri, facoltativamente sostituito con C<sub>1-4</sub>alchile.

In alcune forme di realizzazione, n è 1 o 2. In ancora altre forme di realizzazione, n è 1.

In alcune forme di realizzazione,  $R^5$  e  $R^6$  sono ciascuno indipendentemente H, deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I). In altre forme di realizzazione, ciascun  $R^5$  è H. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun  $R^6$  è indipendentemente H, o è metile, etile, o

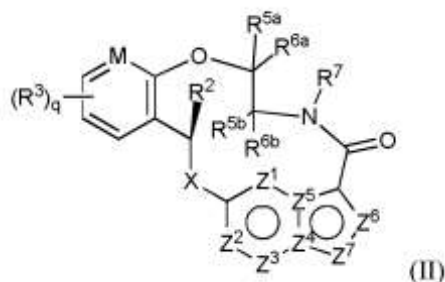
ciclopropile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I). In ancora altre forme di realizzazione, ciascun  $R^6$  è indipendentemente H o metile, non sostituito o sostituito con -OH. In ancora altre forme di realizzazione, ciascun  $R^6$  è H o metile. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^5$  e  $R^6$  sono presi assieme per formare a  $C_{3-6}$ cicloalchile. In altre forme di realizzazione,  $R^5$  e  $R^6$  sono presi assieme per formare un eterocicloalchile da 5 o 6 membri, facoltativamente sostituito con  $C_{1-4}$ alchile.

In alcune forme di realizzazione, m è 2 o 3. In altre forme di realizzazione, m è 2.

In alcune forme di realizzazione,  $R^7$  è H, deuterio, metile, etile, propile, isopropile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, pirrolidinile, furanile, tiofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, fenile, o monociclico eteroarile, ciascuno sostituito o non sostituito come nella Formula (I). In altre forme di realizzazione,  $R^7$  è H, o è metile, etile, propile, isopropile, o ciclopropile, ciascuno non sostituito o sostituito come nella Formula (I). In ancora altre forme di realizzazione,  $R^7$  è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno, -OH,  $-OC_{1-4}$ alchile,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alchile,  $-CONH_2$ , cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^7$  è H, metile, idrossietile,  $-CH_2CONH_2$ , o 3-pirrolidinmetile. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^7$  è H o metile.

In alcune forme di realizzazione, ciascuno di X e Y è indipendentemente O- o  $-N(R^k)$ -. In alcune forme di realizzazione, X è  $-O-$  o  $-N(R^k)$ -. In alcune forme di realizzazione, Y è  $-O-$ . In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, metile, etile, propile, isopropile, o ciclopropile. In altre forme di realizzazione, ciascun  $R^k$  è indipendentemente H o metile.

In alcune forme di realizzazione, composti della Formula (I) o (I-A) sono composti della Formula (II):

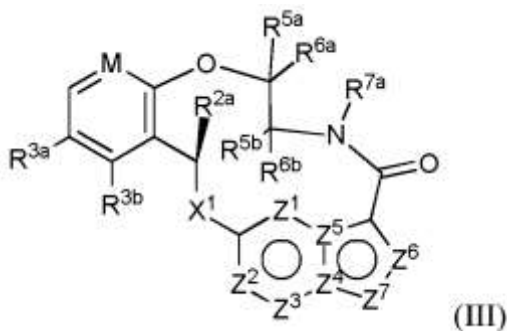


in cui M, R<sup>3</sup>, q, R<sup>2</sup>, X, R<sup>7</sup>, e Z<sup>1-7</sup> sono ciascuno come definito in uno qualsiasi dei diversi modi enunciati sopra;

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup>, e R<sup>6b</sup> sono ciascun R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> come definito in uno qualsiasi dei diversi modi enunciati sopra;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In alcune forme di realizzazione, composti della Formula (I) o (I-A) sono composti della Formula (III):



in cui

M è CH o N;

R<sup>3a</sup> e R<sup>3b</sup> sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>;

R<sup>2a</sup> è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

$X^1$  è O o  $-N(CH_3)-$ ;

$R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{5b}$ , e  $R^{6b}$  sono ciascuno indipendentemente H, o metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}alchile$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}alchile)$ ,  $-N(C_{1-4}alchile)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}alchile$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}alchile)$ ,  $-CON(C_{1-4}alchile)_2$ , cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

$R^{7a}$  è H o è metile o etile, ciascuno non sostituito o sostituito con alogeno,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}alchile$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}alchile)$ ,  $-N(C_{1-4}alchile)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}alchile$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}alchile)$ ,  $-CON(C_{1-4}alchile)_2$ , cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

$Z^{1-7}$  sono ciascuno come definito in uno qualsiasi dei diversi modi enunciati sopra;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In alcune forme di realizzazione della Formula (III), M è CH.

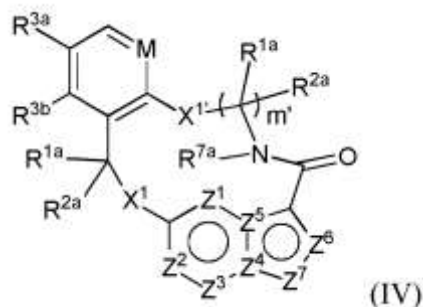
In altre forme di realizzazione,  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, o cloro. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^{3a}$  è H o fluoro. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^{3a}$  è fluoro. In ancora altre forme di realizzazione,  $R^{3b}$  è H o cloro.

In alcune forme di realizzazione della Formula (III),  $R^{2a}$  è H, metile, fluorometile, o ciclopropile.

In alcune forme di realizzazione o Formula (III),  $X^1$  è O. In altre forme di realizzazione, X è  $-N(CH_3)-$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^{7a}$  è H, metile, idrossietile,  $-CH_2CONH_2$ , o 3-pirrolidinilmetile. In altre forme di realizzazione,  $R^{7a}$  è H o metile.

In alcune forme di realizzazione, composti della Formula (I) o (I-A) sono composti della Formula (IV):



in cui

M è CH o N;

X<sup>1</sup> e X<sup>1'</sup> sono indipendentemente -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>k</sup>)-;

ciascun R<sup>1a</sup> e R<sup>2a</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, C<sub>6-10</sub>arile, -C(O)OR<sup>a'</sup>, -C(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -SR<sup>a'</sup>, -S(O)R<sup>a'</sup>, -S(O)NR<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a'</sup> o -OR<sup>a'</sup> in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -NHC(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, NHC(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -SC<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, o eterocicloalchile da 3 a 7 membri;

$R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, deuterio, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>;

$R^{7a}$  è H, C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, -CN, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico; in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico in  $R^k$  è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile o -OR<sup>a'</sup>; in cui ciascun  $R^{a'}$  e  $R^{b'}$  è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile; ciascun  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  è indipendentemente N, NH, o C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è indipendentemente H, deuterio, alogeno, C<sub>1-4</sub>alchile, -O-C<sub>1-4</sub>alchile, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -NH(fenile), -NH(eteroarile), CN, o -CF<sub>3</sub>, a condizione che almeno uno di  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  sia N o NH; e

$m'$  è 2 o 3;

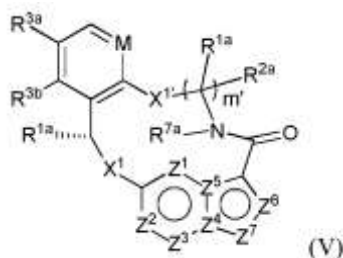
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$  e  $Z^3$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^2$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ , e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^3$  e  $Z^6$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^2$ ,  $Z^4$  e  $Z^5$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  è N,  $Z^7$  è NH e  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ , e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^6$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^4$  e  $Z^5$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3$ ,  $Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono N e  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^3$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^2$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2$ ,  $Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,

$Z^3$  e  $Z^5$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^4, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H.

In alcune forme di realizzazione,  $R^{k'}$  è selezionato dal gruppo composto da H, metile, etile, propile, iso-propile, ciclopropile, 2-idrossietile, 2-idrossi-2-metil-propile, e N-metil-pirrolo-3-ile. In alcune forme di realizzazione, M è CH. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H, e  $X^1$  è  $-N(R^{k'})-$ . In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-N(R^{k'})-$ , e  $X^{1'}$  è  $-O-$ . In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ , e  $X^{1'}$  è  $-O-$ .

In alcune forme di realizzazione, composti della Formula (I) o (I-A) sono composti della Formula (V):



in cui

M è CH o N;

$X^1$  e  $X^{1'}$  sono indipendentemente  $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-O-$  o  $-N(R^{k'})-$ ;

ciascun  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{3-6}$ cicloalchile,  $C_{6-10}$ arile,  $-C(O)OR^{a'}$ ,  $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$ ,  $-NR^{a'}R^{b'}$ ,  $-SR^{a'}$ ,  $-S(O)R^{a'}$ ,  $-S(O)NR^{a'}$ ,  $-S(O)_2R^{a'}$ ,  $-S(O)_2NR^{a'}$  o  $-OR^{a'}$  in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, -OH,  $-OC_{1-4}$ alchile,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $NHC(O)C_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)C_{1-4}$ alchile,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)NHC_{1-4}$ alchile,  $NHC(O)N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)N(C_{1-4}$ alchil) $_2$ ,  $-NHC(O)OC_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)OC_{1-4}$ alchile,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alchile,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$ alchile),  $-CON(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-SC_{1-4}$ alchile,  $-S(O)C_{1-4}$ alchile,  $-S(O)_2C_{1-4}$ alchile,  $-S(O)NH(C_{1-4}$ alchile),  $-S(O)_2NH(C_{1-4}$ alchile),  $-S(O)N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-S(O)_2N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $C_{3-6}$ cicloalchile, o eterocicloalchile da 3 a 7 membri;

$R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi,  $-CN$ , o  $-CF_3$ ;

$R^{7a}$  è H,  $C_{1-6}$ alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da alogeno, -OH,  $-OC_{1-4}$ alchile,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alchile,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$ alchile),  $-CON(C_{1-4}$ alchile) $_2$ , cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile mono o biciclico; in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_6$ -

10arile, o eteroarile mono o biciclico in  $R^k$  è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{1-6}$ aloalchile o  $-OR^{a'}$ ;

in cui ciascun  $R^{a'}$  e  $R^{b'}$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o eteroarile;

ciascun  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  è indipendentemente N, NH, o  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è indipendentemente H, deuterio, alogeno,  $C_{1-4}$ alchile,  $-O-C_{1-4}$ alchile,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-NH$ (fenile),  $-NH$ (eteroarile), CN, o  $-CF_3$ , a condizione che almeno uno di  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  sia N o NH; e

$m'$  è 2 o 3;

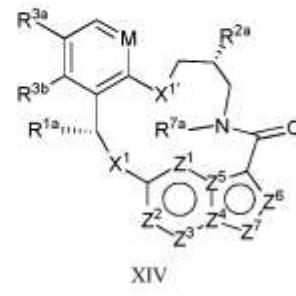
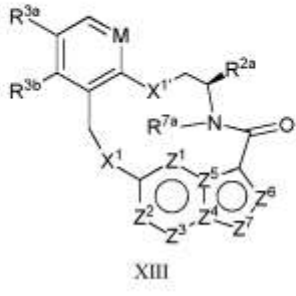
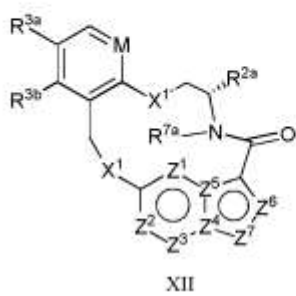
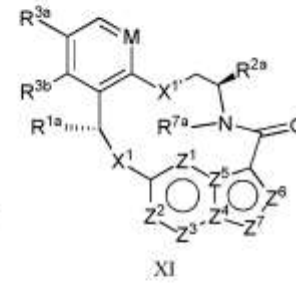
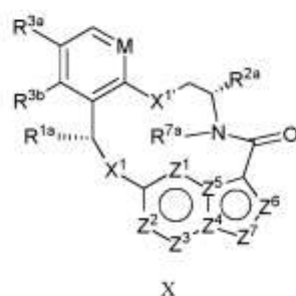
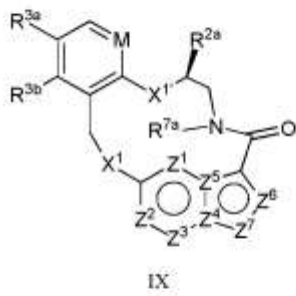
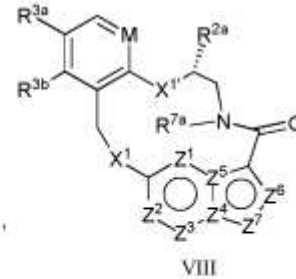
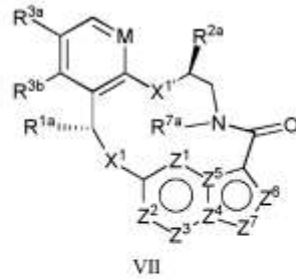
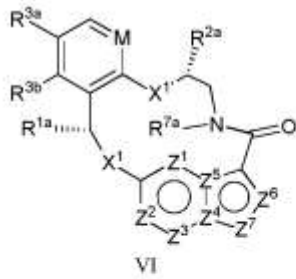
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1$  e  $Z^3$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^2, Z^4, Z^5$ , e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^3$  e  $Z^6$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^2, Z^4$  e  $Z^5$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  è N,  $Z^7$  è NH e  $Z^1, Z^2, Z^4, Z^5$ , e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^6$  sono N,  $Z^7$  è NH e  $Z^1, Z^2, Z^4$  e  $Z^5$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^4$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^2, Z^3, Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^2, Z^4$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme

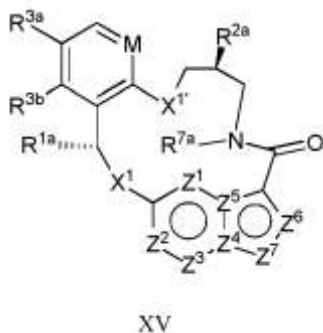
di realizzazione,  $Z^1, Z^2, Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3, Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^4$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^2, Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^2$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^3, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3, Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^5$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^4, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H.

In alcune forme di realizzazione,  $R^k$  è selezionato dal gruppo composto da H, metile, etile, propile, iso-propile, ciclopropile, 2-idrossietile, 2-idrossi-2-metil-propile, e N-metil-pirrolo-3-ile. In alcune forme di realizzazione, M è CH. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H, e  $X^1$  è  $-N(R^k)-$ . In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-N(R^k)-$ , e  $X^{1'}$  è -O-. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ , e  $X^{1'}$  è -O-.

In alcune forme di realizzazione, composti della Formula (I) o (I-A) sono composti selezionato dal gruppo composto da



e



in cui

M è CH o N;

$X^1$  e  $X^{1'}$  sono indipendentemente  $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-O-$  o  $-N(R^k)-$ ;

ciascun  $R^{1a}$  e  $R^{2a}$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{3-6}$ cicloalchile,  $C_{6-10}$ arile,  $-C(O)OR^{a'}$ ,  $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$ ,  $-NR^{a'}R^{b'}$ ,  $-SR^{a'}$ ,  $-S(O)R^{a'}$ ,  $-S(O)NR^{a'}$ ,  $-S(O)_2R^{a'}$ ,  $-S(O)_2NR^{a'}$  o  $-OR^{a'}$  in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ alchile,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $NHC(O)C_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)C_{1-4}$ alchile,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)NHC_{1-4}$ alchile,  $NHC(O)N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-NHC(O)OC_{1-4}$ alchile,  $-N(C_{1-4}$ alchil) $C(O)OC_{1-4}$ alchile,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alchile,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$ alchile),  $-CON(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-SC_{1-4}$ alchile,  $-S(O)C_{1-4}$ alchile,  $-S(O)_2C_{1-4}$ alchile,  $-S(O)NH(C_{1-4}$ alchile),  $-S(O)_2NH(C_{1-4}$ alchile),  $-S(O)N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-S(O)_2N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $C_{3-6}$ cicloalchile, o eterocicloalchile da 3 a 7 membri;

$R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi,  $-CN$ , o  $-CF_3$ ;

$R^{7a}$  è H,  $C_{1-6}$ alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in  $C_{1-6}$ alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da alogeno,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ alchile,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ alchile),  $-N(C_{1-4}$ alchile) $_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alchile,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$ alchile),  $-CON(C_{1-4}$ alchile) $_2$ , cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio,  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{2-6}$ alchenile,  $C_{2-6}$ alchinile,  $C_{3-6}$ cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri,  $C_{6-10}$ arile, o ete-

roarile mono o biciclico; in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico in R<sup>k</sup> è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile o -OR<sup>a'</sup>;

in cui ciascun R<sup>a'</sup> e R<sup>b'</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile;

ciascun Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup> o Z<sup>7</sup> è indipendentemente N, NH, o C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è indipendentemente H, deuterio, alogeno, C<sub>1-4</sub>alchile, -O-C<sub>1-4</sub>alchile, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -NH(fenile), -NH(eteroarile), CN, o -CF<sub>3</sub>, a condizione che almeno uno di Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup> o Z<sup>7</sup> sia N o NH; e

m' è 2 o 3;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In alcune forme di realizzazione, Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>7</sup> sono N, e Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>5</sup> e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup> sono N, Z<sup>7</sup> è NH e Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> e Z<sup>6</sup> sono N, Z<sup>7</sup> è NH e Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>5</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>3</sup> è N, Z<sup>7</sup> è NH e Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>3</sup> e Z<sup>6</sup> sono N, Z<sup>7</sup> è NH e Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>5</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>7</sup> sono N e Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>5</sup> e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, Z<sup>1</sup>, Z<sup>5</sup> e Z<sup>7</sup> sono N e Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>,

quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^2, Z^4$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^2, Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^3, Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^4$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^2, Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^2$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^3, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^1, Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^4$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^5$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3, Z^4$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^3$  e  $Z^5$  sono N e  $Z^1, Z^2, Z^4, Z^6$  e  $Z^7$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione,  $Z^2, Z^5, Z^6$  e  $Z^7$  sono N e  $Z^1, Z^3$  e  $Z^4$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H.

In alcune forme di realizzazione,  $R^k$  è selezionato dal gruppo composto da H, metile, etile, propile, iso-propile, ciclopropile, 2-idrossietile, 2-idrossi-2-metil-propile, e N-metil-pirrolo-3-ile. In alcune forme di realizzazione, M è CH. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H. In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H, e  $X^1$  è  $-N(R^k)-$ . In alcune forme di realizzazione, M è CH,  $Z^1, Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2, Z^3, Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-N(R^k)-$ , e  $X^{1'}$  è  $-O-$ . In alcune forme di realizzazione, M è

CH, Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> e Z<sup>7</sup> sono N, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>5</sup> e Z<sup>6</sup> sono C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è H, X<sup>1</sup> è -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, e X<sup>1'</sup> è -O-.

In altre forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è selezionato dal gruppo composto da (13R)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-idrossietil)-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-5-(2-idrossietil)-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-osso-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetammide; 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-osso-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetammide; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(idrossimetil)-5,13-dimetil-6,7-diidro-

31H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-7-(idrossimetil)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-

f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; 8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-diidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]diossadiazaciclotridecin-12(13H)-one; 3-fluoro-5-metil-14,15-diidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]diossadiazaciclotridecin-12(13H)-one; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetraidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]ossatriazaciclotridecin-12(10H)-one; 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetraidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]ossatriazaciclotridecin-12(10H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-4(5H)-one; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-16(13H)-one; 8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-16(13H)-one; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-

one; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaciclotridecin-17(14H)-one; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-16(13H)-one; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-16(13H)-one; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-

f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; e 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In altre forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è selezionato dal gruppo composto da 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoidimido[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-etenoidimido[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaciclotridecin-17(14H)-one; 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-(2-idrossietil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-

6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; (13*R*)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-metil-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossamide; 11-fluoro-7-(idrossimetil)-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossammide; 11-fluoro-7-(idrossimetil)-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossammide; 11-fluoro-7-(idrossimetil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; metil 11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-13-carbossilato; 11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-13-carbossammide; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaci-

clotridecin-4(5H)-one; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one 14,14-diossido; 6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one; 14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-one; 13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-diidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzossatriazaciclotridecin-4(14H)-one 13,13-diossido; 11-fluoro-14-metil-6,7-diidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzossatriazaciclotridecin-4(14H)-one 13,13-diossido; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzossatriazaciclotridecin-8(5H)-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-one; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-

tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-one 4,4-diossido; e 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-esaidro-9*H*-1,16-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,8,11]benzotetraazaciclotetradecin-9-one 4,4-diossido; o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In altre forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è selezionato dal gruppo composto da 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-2*H*<sub>4</sub>)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-

6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-7-idrossi-15-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-13-(idrossimetil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-14-(idrossimetil)-5,6,7,8,14,15-esaidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-(2-idrossi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-esaidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9]benzossadiazaciclotetradecin-4-one; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-one 8-ossido; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-one 8,8-diossido; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-

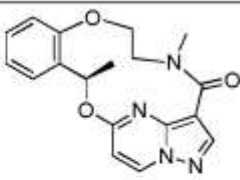
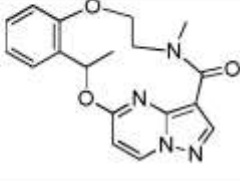
*f*[1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(idrossimetil)-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; e 11-fluoro-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

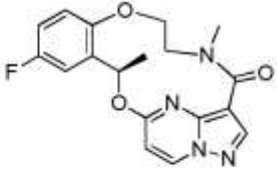
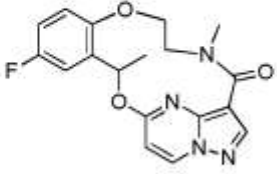
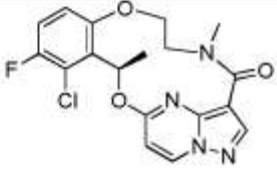
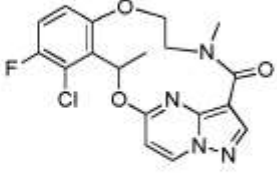
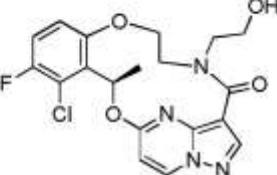
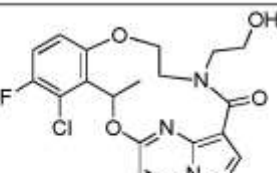
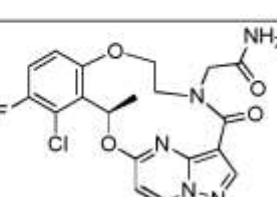
In altre forme di realizzazione, il composto della Formula (I) o (I-A) è selezionato dal gruppo composto da (13*R*)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-idrossietil)-13-metil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; 2-[(13*R*)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-osso-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-5(4*H*)-il]acetammide; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-7-(idrossimetil)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*S*)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-

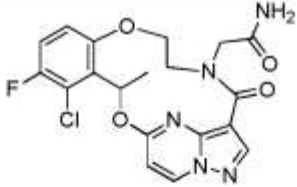
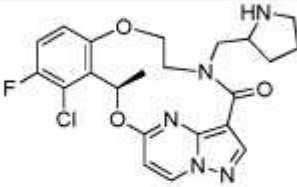
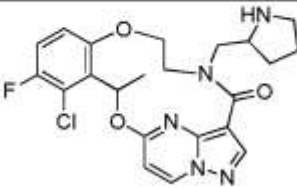
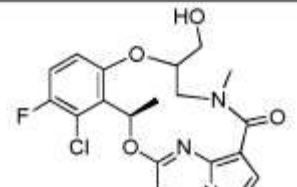
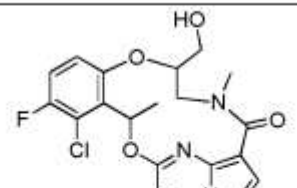
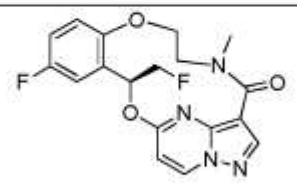
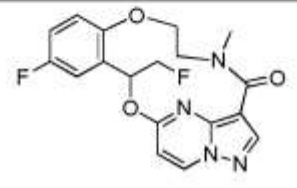
f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-diidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]diossadiazaciclotridecin-12(13H)-one; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetraidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]ossatriazaciclotridecin-12(10H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-4(5H)-one; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-16(13H)-one; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-diidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7R,14R)-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7S,14R)-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one; (7R,13R)-11-fluoro-7,13-di-

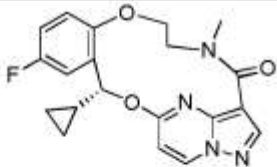
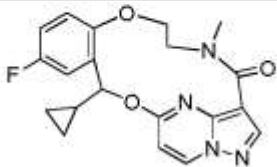
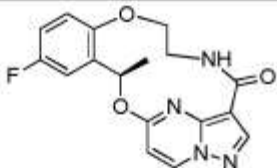
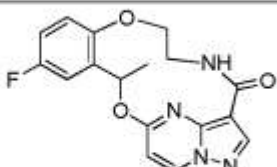
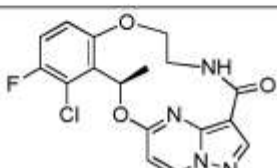
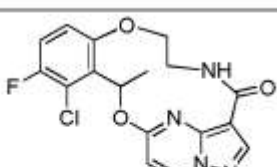
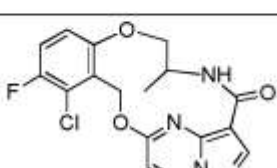
metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzossadiazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; e (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(idrossimetil)-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5*H*)-one; o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

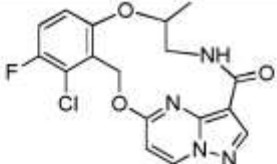
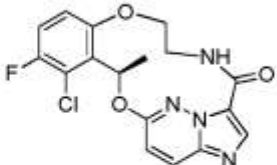
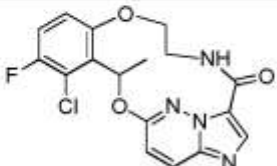
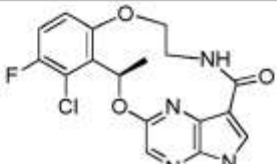
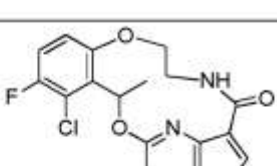
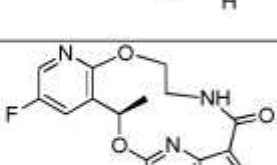
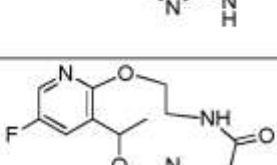
Quanto segue rappresenta forme di realizzazione illustrative di composti della Formula (I) o (I-A) (i composti sono secondo l'invenzione a condizione che essi rientrino nella Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1), ossia esempi 75-83, 76-1, 90, 91, 96, 99 e 103 non sono parte dell'invenzione:

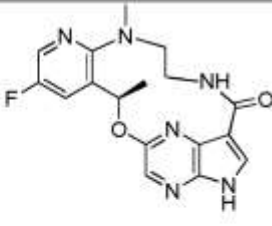
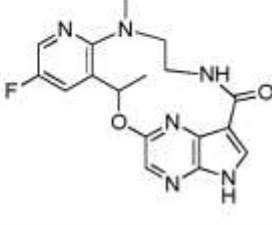
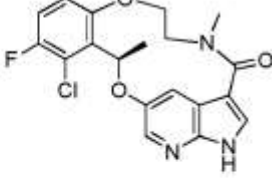
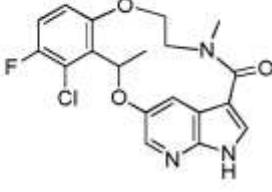
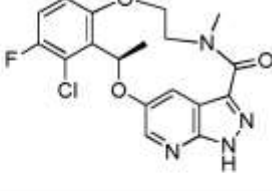
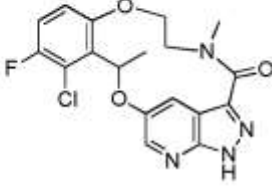
Es.	Struttura	Nome chimico
1		(13R)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
1-1		5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one

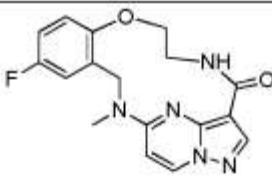
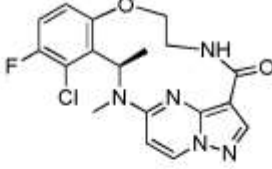
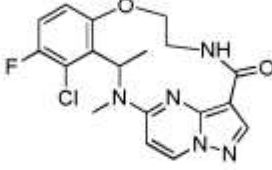
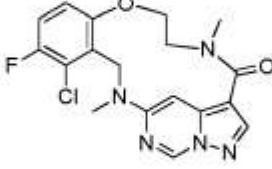
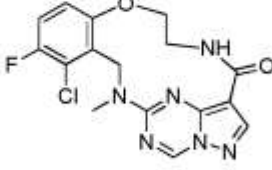
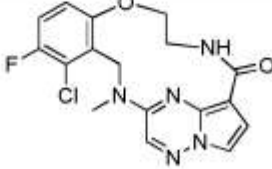
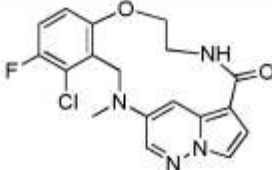
2		(13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
2-1		11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
3		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
3-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
4		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-idrossietil)-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
4-1		12-cloro-11-fluoro-5-(2-idrossietil)-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-4(5H)-one
5		2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-osso-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclodecin-5(4H)-il]acetammide

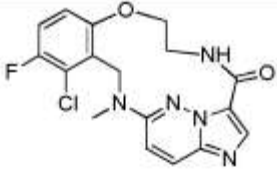
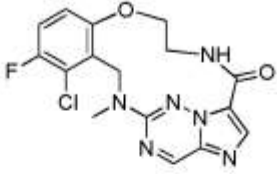
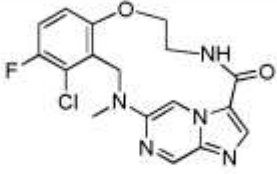
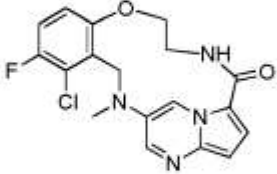
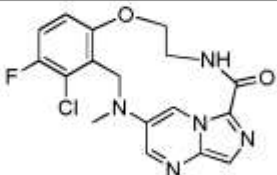
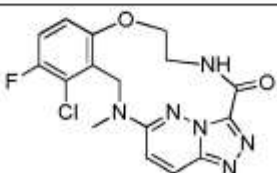
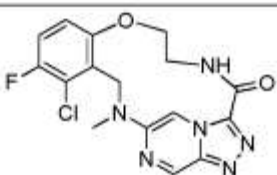
5-1		2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-osso-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetammide
6		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
6-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
7		(13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(idrossimetil)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
7-1		12-cloro-11-fluoro-7-(idrossimetil)-5,13-dimetil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
8		(13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
8-1		11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one

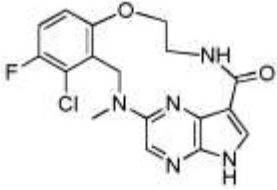
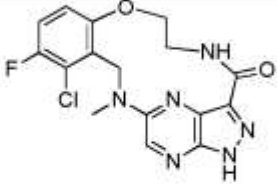
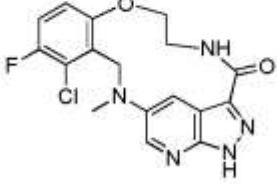
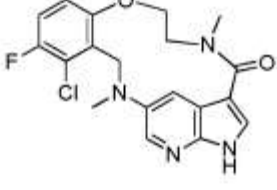
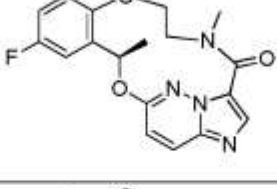
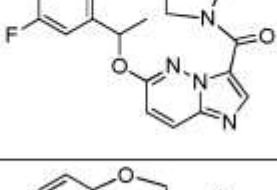
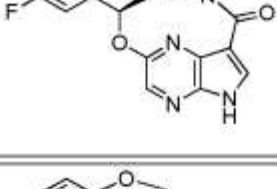
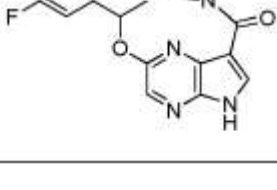
9		(13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
9-1		13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
10		(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
10-1		11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
11		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
11-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
12		12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-4(5H)-one

13		12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-diidro-13H-1,15-tenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodiossadiazacyclotridecin-4(5H)-one
14		(8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazacyclotridecin-17(14H)-one
14-1		9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazacyclotridecin-17(14H)-one
15		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazacyclotridecin-16(13H)-one
15-1		8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazacyclotridecin-16(13H)-one
16		(5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-diidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]diossadiazacyclotridecin-12(13H)-one
16-1		3-fluoro-5-metil-14,15-diidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]diossadiazacyclotridecin-12(13H)-one

17		(5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetraidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]ossatriazaciclotridecin-12(10H)-one
17-1		3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetraidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]ossatriazaciclotridecin-12(10H)-one
18		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-4(5H)-one
18-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-diidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-4(5H)-one
19		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-16(13H)-one
19-1		8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodiossazaciclotridecin-16(13H)-one

20		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
21		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
21-1		12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
22		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
23		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
24		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
25		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one

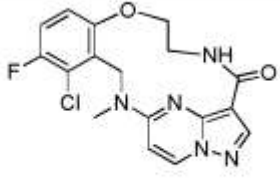
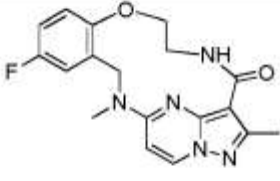
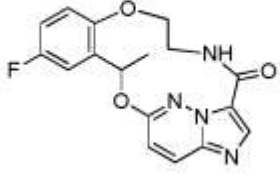
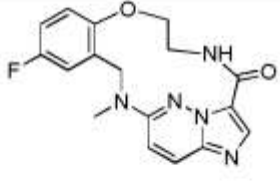
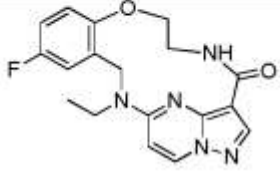
26		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaclotridecin-17(14H)-one
27		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaclotridecin-17(14H)-one
28		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaclotridecin-17(14H)-one
29		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaclotridecin-17(14H)-one
30		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzossatriazaclotridecin-17(14H)-one
31		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaclotridecin-17(14H)-one
32		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzossatriazaclotridecin-17(14H)-one

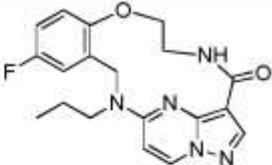
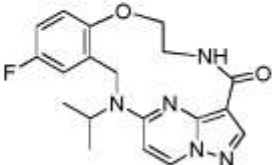
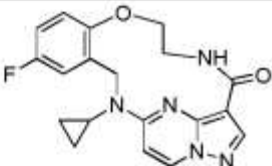
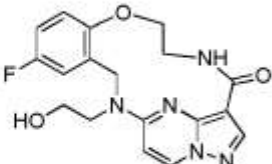
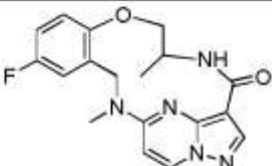
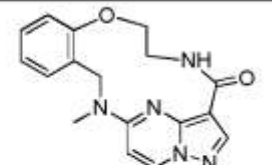
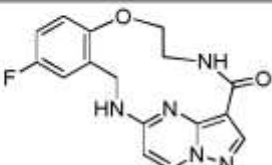
33		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-16(13H)-one
34		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-16(13H)-one
35		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetraidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-16(13H)-one
36		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzossadiazaciclotridecin-4(5H)-one
37		(8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one
37-1		10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one
38		(7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one
38-1		9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-diidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodiossadiazaciclotridecin-16(13H)-one

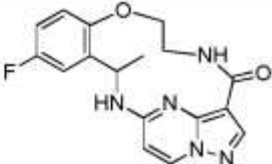
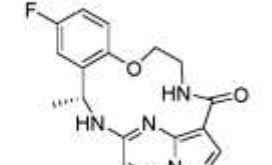
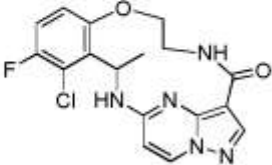
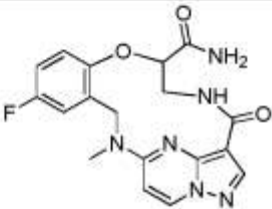
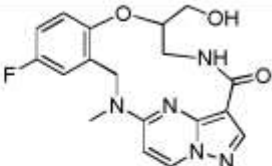
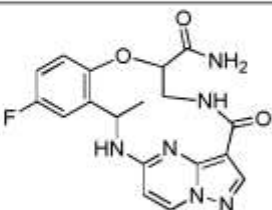
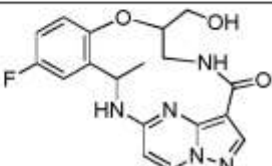
e sali farmaceuticamente accettabili di esso.

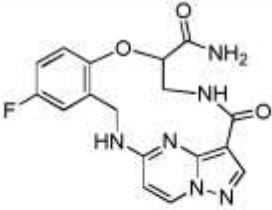
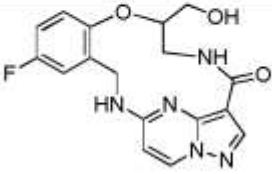
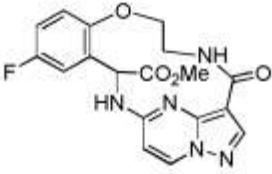
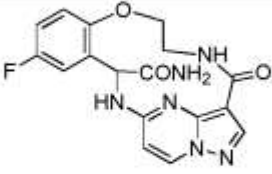
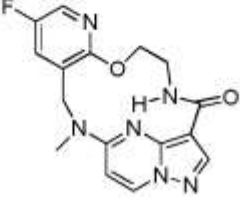
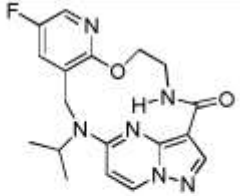
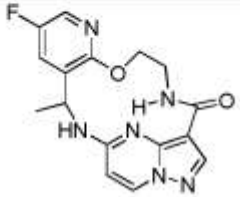
Quanto segue rappresenta forme di realizzazione illustrative di composti della

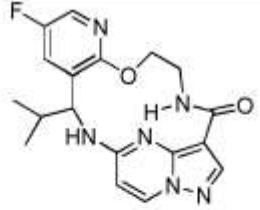
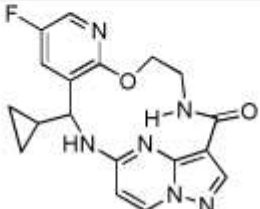
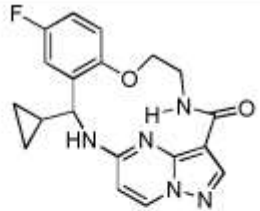
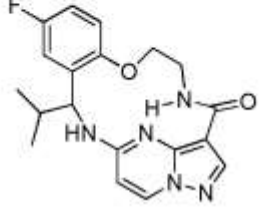
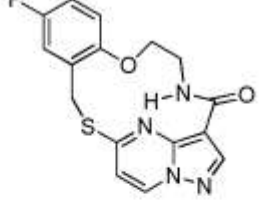
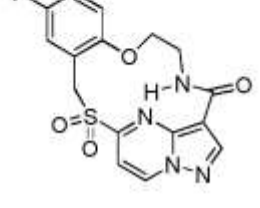
Formula (I) o (I-A):

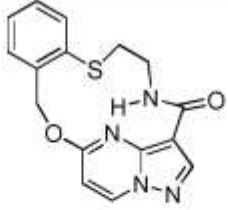
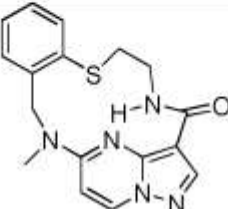
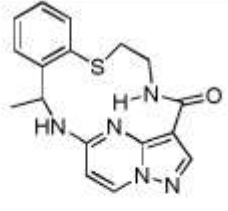
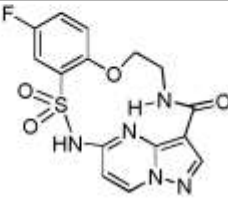
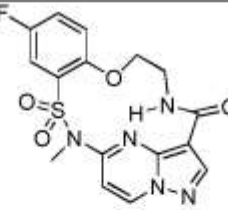
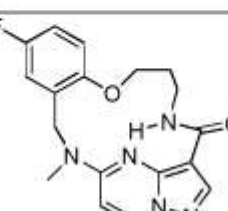
Es.	Struttura	Nome chimico
39		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
40		11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
41		10-fluoro-8-metil-15,16-diidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodiossatriazaciclotridecin-17(14H)-one
42		10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetraidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzossatetraazaciclotridecin-17(14H)-one
43		14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one

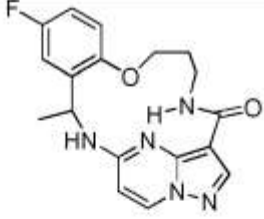
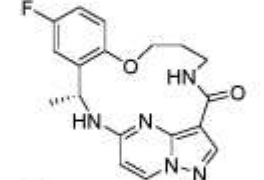
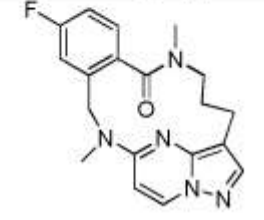
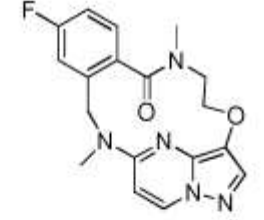
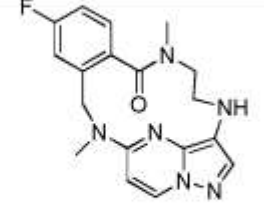
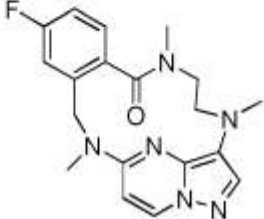
44		11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
45		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
46		14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
47		11-fluoro-14-(2-idrossietil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
48		11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
49		14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
50		11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one

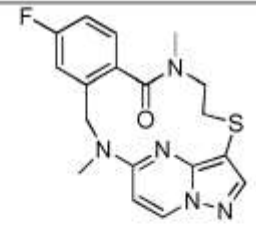
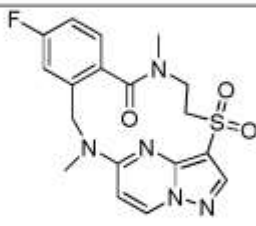
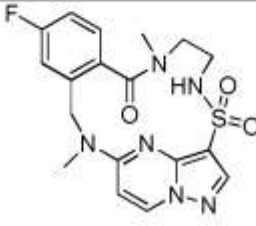
51		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
51-1		(13 <i>R</i> )-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
52		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
53		11-fluoro-14-metil-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossammide
54		11-fluoro-7-(idrossimetil)-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
55		11-fluoro-13-metil-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossammide
56		11-fluoro-7-(idrossimetil)-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one

57		11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecine-7-carbossammide
58		11-fluoro-7-(idrossimetil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
59		metil 11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecine-13-carbossilato
60		11-fluoro-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecine-13-carbossammide
61		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
62		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
63		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one

64		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
65		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]ossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
66		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
67		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one
68		11-fluoro-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one
69		11-fluoro-6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one 14,14-diossido

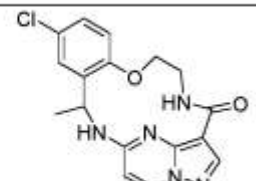
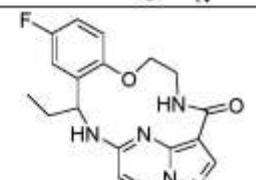
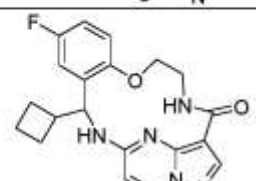
70		6,7-diidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5H)-one
71		14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-one
72		13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-one
73		11-fluoro-6,7-diidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzossatiatriazaciclotridecin-4(14H)-one 13,13-diossido
74		11-fluoro-14-metil-6,7-diidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzossatiatriazaciclotridecin-4(14H)-one 13,13-diossido
75		12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclo-tetradecin-4-one

76		12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclo-tetradecin-4-one
76-1		(14 <i>R</i> )-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzossatriazaciclo-tetradecin-4-one
77		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclo-tridecin-8-one
78		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzossatriazaciclo-tridecin-8(5H)-one
79		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclo-tridecin-8-one
80		11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-esaidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclo-tridecin-8-one

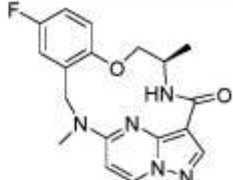
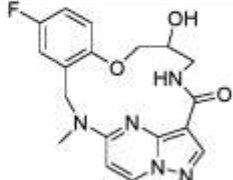
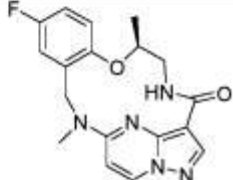
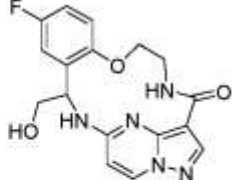
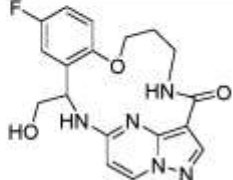
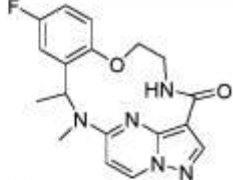
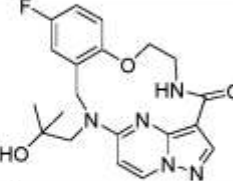
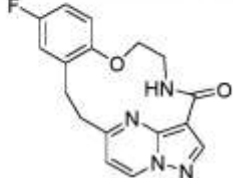
81		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-c][7,2,4,10]benzotriazaciclo-tridecin-8(5H)-one
82		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[3,4-c][7,2,4,10]benzotriazaciclo-tridecin-8(5H)-one 4,4-diossido
83		12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-esaidro-9H-1,16-etenopirazolo[3,4-c][7,2,4,8,11]benzotriate-traazacicotetradecin-9-one 4,4-diossido

e sali farmaceuticamente accettabili di esso.

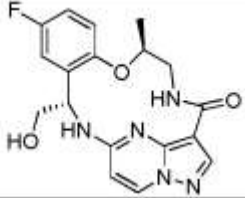
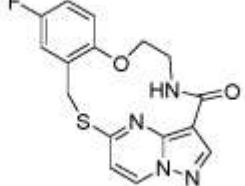
Quanto segue rappresenta forme di realizzazione illustrative di composti della Formula (I) o (I-A):

Es.	Struttura	Nome chimico
84		11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclo-tridecin-4(5H)-one
85		13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclo-tridecin-4(5H)-one
86		13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclo-tridecin-4(5H)-one

87		11-fluoro-14-metil(6,6,7,7- <sup>2</sup> H <sub>4</sub> )-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
88		11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
89		13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotdecin-4(5 <i>H</i> )-one
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i> )-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i> ][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i> )-12-fluoro-7-idrossi-14-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i> ][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i> )-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i> )-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
94		(7 <i>R</i> )-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one

95		(6 <i>R</i> )-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
96		12-fluoro-7-idrossi-15-metil-5,6,7,8,14,15-esaidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i> ][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one
97		(7 <i>S</i> )-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
98		11-fluoro-13-(idrossimetil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
99		12-fluoro-14-(idrossimetil)-5,6,7,8,14,15-esaidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i> ][1,5,9,11]benzossatriazaciclotetradecin-4-one
100		11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
101		11-fluoro-14-(2-idrossi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
102		11-fluoro-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8]benzossadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one

103		12-fluoro-5,6,7,8,14,15-esaidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9]benzossadiazacicotetradecin-4-one
104		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazacicotridecin-4(5H)-one
105		11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazacicotridecin-4(5H)-one
106		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazacicotridecin-4(5H)-one 8-ossido
107		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazacicotridecin-4(5H)-one 8,8-diossido
108		(7S)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8]benzossadiazacicotridecin-4(5H)-one
109		(6S,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazacicotridecin-4(5H)-one
110		(6R,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazacicotridecin-4(5H)-one

111		(7 <i>S</i> ,13 <i>S</i> )-11-fluoro-13-(idrossimetil)-7-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one
112		11-fluoro-6,7-diidro-13 <i>H</i> -1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i> ][1,10,4,8]benzossatiadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i> )-one

e sali farmaceuticamente accettabili di esso.

Gli esperti della tecnica riconosceranno che le specie elencate o illustrate qui non sono esaustive e che specie aggiuntive all'interno dell'ambito di questi termini definiti possono anche essere selezionate.

#### COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE

Per fini di trattamento, composizioni farmaceutiche comprendenti i composti descritti qui possono inoltre comprendere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. Un eccipiente farmaceuticamente accettabile è una sostanza che non è tossica e altrimenti biologicamente adatta per somministrazione a un soggetto. Tali eccipienti facilitano somministrazione dei composti descritti qui e sono compatibili con l'ingrediente attivo. Esempi di eccipienti farmaceuticamente accettabili includono stabilizzanti, lubrificanti, tensioattivi, diluenti, antiossidanti, leganti, agenti coloranti, agenti volumizzanti, emulsionanti, o agenti modificanti sapore. In forme di realizzazione preferite, composizioni farmaceutiche secondo l'invenzione sono composizioni sterili. Composizioni farmaceutiche possono essere preparate usando tecniche di compostazione note o che diventano disponibili agli esperti della tecnica.

Composizioni sterili sono anche contemplate dall'invenzione, includendo composizioni che sono in accordo con regolamenti nazionali e locali che governano tali composizioni.

Le composizioni farmaceutiche e composti descritti qui possono essere formulate come soluzioni, emulsioni, sospensioni, o dispersioni in solventi o carrier farmaceutici adatti, o come pillole, compresse, losanghe, supposte, bustine, confetti, granuli, polveri, polveri per ricostituzione, o capsule unitamente a carrier solidi secondo metodi convenzionali noti nella tecnica per preparazione di varie forme di dosaggio. Composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere somministrate mediante una via di somministrazione adatta, come vie orale, parenterale, rettale, nasale, topica, o oculare, o mediante inalazione. Preferibilmente, le composizioni sono formulate per somministrazione intravenosa o orale.

Per somministrazione orale, i composti dell'invenzione possono essere forniti in una forma solida, come una compressa o capsula, o come una soluzione, emulsione, o sospensione. Per preparare le composizioni orali, i composti dell'invenzione possono essere formulati per rendere un dosaggio di, per esempio, da circa 0,1 mg a 1 g al giorno, o da circa 1 mg a 50 mg al giorno, o da circa 50 to 250 mg al giorno, o da circa 250 mg a 1 g al giorno. Complessi orali possono includere l'ingrediente attivo/i miscelato con eccipienti farmaceuticamente accettabili compatibili come diluenti, agenti disintegranti, agenti leganti, agenti lubrificanti, agenti dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti coloranti e agenti conservanti. Riempitori inerti adeguati includono sodio e calcio carbonato, sodio e calcio fosfato, lattosio, amido, zucchero, glucosio, metil cellulosa, magnesio stearato, mannitolo, e sorbitolo. Eccipienti orali liquidi esemplificativi includono

etanolo, glicerolo, e acqua. Amido, polivinil-pirrolidone (PVP), sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, e acido alginico sono agenti disintegranti esemplificativi. Agenti leganti possono includere amido e gelatina. L'agente lubrificante, se presente, può essere magnesio stearato, acido stearico, o talco. Se desiderato, il complesso può essere rivestito con un materiale come glicerile monostearato o glicerile distearato per ritardare assorbimento nel tratto gastrointestinale, o può essere rivestito con un rivestimento enterico.

Capsule per somministrazione orale includono capsule di gelatina dure e morbide. Per preparare capsule di gelatina dure, ingrediente attivo/i può essere miscelato con un diluente solido, semi-solido, o liquido. Capsule di gelatina morbide possono essere preparate miscelando l'ingrediente attivo con acqua, un olio, come olio di arachidi o olio di oliva, paraffina liquida, una miscela di mono e digliceridi degli acidi grassi di catena corta, polietilenglicole 400, o propilenglicole.

Liquidi per somministrazione orale possono essere nella forma di sospensioni, soluzioni, emulsioni, o sciroppi, o possono essere liofilizzati o presentati come un prodotto secco per ricostituzione con acqua o altro veicolo adatto prima dell'uso. Tali composizioni liquide possono facoltativamente contenere: eccipienti farmaceuticamente accettabili come agenti di sospensione (per esempio, sorbitolo, metilcellulosa, sodio alginato, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulosa, e gel di alluminio stearato); veicoli non acquosi, per esempio, olio (per esempio, olio di mandorla o olio di cocco frazionato), propilenglicole, etil alcol, o acqua; conservanti (per esempio, metil o propil p-idrossibenzoati o acido sorbico); agenti umettanti come lecitina; e, se desiderato, agenti aromatizzanti o coloranti.

Per uso parenterale, includendo vie endovenosa, intramuscolare, intraperitoneale, intranasale, o sottocutanea, gli agenti dell'invenzione possono essere forniti in soluzioni o sospensioni acquose sterili, tamponate in un pH adeguato e isotonicità o in olio accettabile in modo parenterale. Veicoli acquosi adeguati includono soluzione di Ringer e sodio cloruro isotonico. Tali forme possono essere presenti in forma di dose unitaria come ampolle o dispositivi di iniezione monouso, in forme multidose come fiale da cui la dose adeguata può essere estratta, o in una forma solida o pre-concentrata che può essere usata per preparare una formulazione iniettabile. Dosi di infusione illustrative vanno da circa 1 a 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  di agente miscelato con un carrier farmaceutico in un periodo che va da diversi minuti a diversi giorni.

Per somministrazione nasale, inalata, o orale, le composizioni farmaceutiche inventive possono essere somministrate usando, per esempio, una formulazione spray contenente anch'essa un carrier adatto. Le composizioni inventive possono essere formulate per somministrazione rettale, come supposta.

Per applicazioni topiche, i composti della presente invenzione sono preferibilmente formulati come creme o unguenti o un veicolo simile adatto per somministrazione topica. Per somministrazione topica, i composti inventivi possono essere miscelati con un carrier farmaceutico a una concentrazione da circa 0,1% a circa 10% di farmaco su veicolo. Un altro modo di somministrare gli agenti dell'invenzione può utilizzare una formulazione a cerotto per effettuare somministrazione transdermica.

Come qui usato, i termini "trattare" o "trattamento" racchiudono entrambi i trattamenti "preventivo" e "curativo". Trattamento "preventivo" intende

indicare una posticipazione di sviluppo di una malattia, un sintomo di una malattia, o condizione medica, eliminare sintomi che possono apparire, o ridurre il rischio di sviluppare o di ricorrenza di una malattia o sintomo. Trattamento “curativo” include ridurre la severità di o eliminare il peggioramento di una malattia, sintomo o condizione esistente. Pertanto, trattamento include miglioramento o prevenzione del peggioramento di sintomi di malattia esistenti, prevenzione del verificarsi di sintomi aggiuntivi, miglioramento o prevenzione delle cause sistemiche sottostanti di sintomi, inibizione del disturbo o malattia, per esempio, arresto dello sviluppo del disturbo o malattia, sollievo dal disturbo o malattia, causando regressione del disturbo o malattia, sollievo di una condizione causata dal disturbo o malattia, o arresto dei sintomi del disturbo o malattia.

Il termine “soggetto” indica un paziente mammifero in necessità di tale trattamento, come un umano.

Malattie esemplificative includono cancro, dolore, malattie neurologiche, malattie autoimmuni, e infiammazione. Cancro include, per esempio, cancro ai polmoni, cancro al colon, cancro al seno, cancro alla prostata, carcinoma epatocellulare, carcinoma a cellule renali, cancro gastrici ed esofageo-gastrici, glioblastoma, cancro alla testa e al collo, tumori miofibroblastici infiammatori, e linfoma anaplastico a grandi cellule. Dolore include, per esempio, dolore da qualsiasi fonte o eziologia, includente dolore da cancro, dolore da trattamento chemioterapeutico, dolore ai nervi, dolore da lesione, o altre fonti. Malattie autoimmuni includono, per esempio, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, diabete di tipo I, e lupus. Malattie neurologiche esemplificative includono malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, e malattia di

Huntington. Malattie infiammatorie esemplificative includono aterosclerosi, allergia, e infiammazione da infezione o lesione.

In un aspetto, i composti e composizioni farmaceutiche dell'invenzione bersagliano specificamente recettore tirosin chinasi, in particolare MET, ALK, AXL, TRK, e JAK. Pertanto, questi composti e composizioni farmaceutiche possono essere usati per prevenire, invertire, rallentare o inibire l'attività di una o più di queste chinasi. In forme di realizzazione preferite, composti per l'uso nei metodi di trattamento bersagliano cancro. In altre forme di realizzazione, composti per l'uso nei metodi sono per trattamento di cancro ai polmoni o cancro polmonare non a piccole cellule.

Nei metodi inibitori divulgati qui, una "quantità efficace" significa una quantità sufficiente a inibire la proteina bersaglio. Misurazione di tale modulazione bersaglio può essere eseguita da metodi di routine analitici come quelli descritti sotto. Tale modulazione è utile in una varietà di contesti, includendo saggi *in vitro*. In tali metodi, la cellula è preferibilmente una cellula cancerosa con anomala segnalazione dovuta a up-regolazione di MET, ALK, AXL, TRK, e/o JAK.

Nei composti per l'uso nei metodi di trattamento secondo l'invenzione, una "quantità efficace" significa una quantità o dose sufficiente a generare generalmente il vantaggio terapeutico desiderato in soggetti necessitanti tale trattamento. Quantità o dosi efficaci dei composti dell'invenzione possono essere verificati mediante metodi di routine, come modellazione, scalatura di dose, o trial clinici, considerando fattori di routine, per esempio, il modo o via di somministrazione o somministrazione di farmaco, la farmacocinetica dell'agente, la

severità e il corso dell'infezione, lo stato di salute, condizione, e peso del soggetto, e il giudizio del medico curante. Una dose esemplificativa è nell'intervallo di circa da circa 0,1 mg a 1 g al giorno, o da circa 1 mg a 50 mg al giorno, o da circa 50 a 250 mg al giorno, o da circa 250 mg a 1 g al giorno. Il dosaggio totale può essere fornito in unità di dosaggio singole o divise (per esempio, BID, TID, QID).

Una volta verificatosi il miglioramento della malattia del paziente, la dose può essere regolata per trattamento preventivo o di mantenimento. Per esempio, il dosaggio o la frequenza di somministrazione, o entrambi, possono essere ridotti in funzione dei sintomi, a un livello a cui il desiderato effetto terapeutico o profilattico è mantenuto. Certamente, se sintomi sono stati alleviati a un livello adeguato, il trattamento può cessare. Pazienti possono, tuttavia, necessitare trattamento intermittente su una base a lungo termine all'eventuale ricorrenza di sintomi. Pazienti possono anche necessitare trattamento cronico su una base a lungo termine.

#### COMBINAZIONI FARMACOLOGICHE

I composti inventivi descritti qui possono essere usati in composizioni farmaceutiche o metodi in combinazione con uno o più ingredienti attivi aggiuntivi nel trattamento delle malattie e disturbi descritti qui. Inoltre, ingredienti attivi aggiuntivi includono altre terapie o agenti che mitigano effetti avversi di terapie per i bersagli di malattia previsti. Tali combinazioni possono servire per aumentare efficacia, migliorare altri sintomi di malattia, diminuire uno o più effetti collaterali, o diminuire la dose necessaria di un composto inventivo. Gli ingredienti attivi aggiuntivi possono essere somministrati in una composizione farmaceutica distinta da un composto della presente invenzione o possono essere

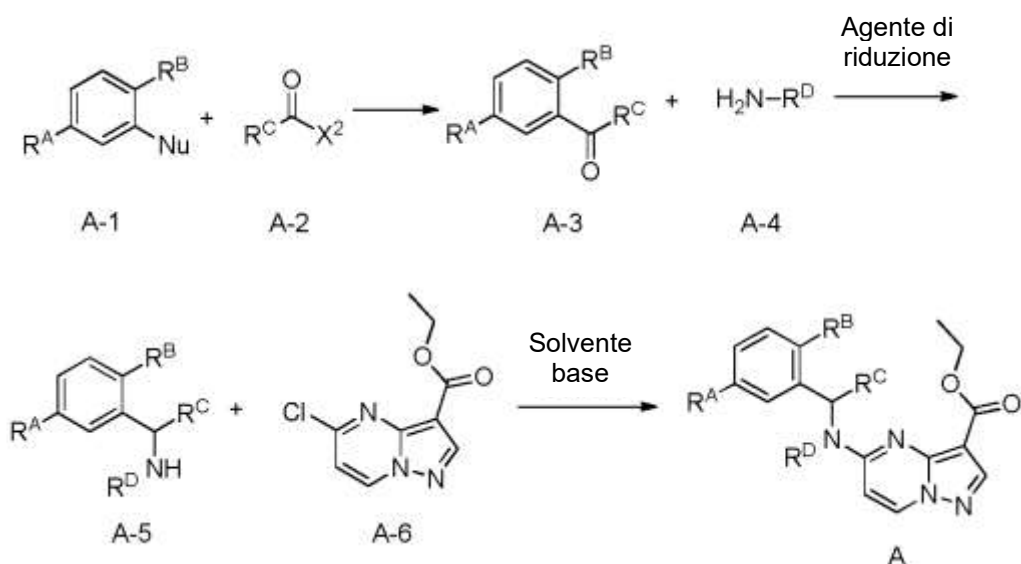
inclusi in un composto della presente invenzione in una composizione farmaceutica singola. Gli ingredienti attivi aggiuntivi possono essere somministrati simultaneamente a, prima di, o dopo somministrazione di un composto della presente invenzione.

Agenti di combinazione che includono ingredienti attivi aggiuntivi sono quelli che sono noti o scoperti essere efficaci nel trattamento di malattie e disturbi descritti qui, includendo quelli attivi contro un altro bersaglio associato alla malattia. Per esempio, composizioni e formulazioni dell'invenzione, nonché composti per l'uso nei metodi di trattamento, possono inoltre comprendere altri farmaci o prodotti farmaceutici, per esempio, altri agenti attivi utili per il trattamento o palliativi per le malattie bersaglio o sintomi o condizioni correlati. Per indicazioni per cancro, tali agenti aggiuntivi includono inibitori di chinasi, come inibitori di EGFR (per esempio, erlotinib, gefitinib), inibitori di Raf (per esempio, vemurafenib), inibitori di VEGFR (per esempio, sunitinib), agenti di chemioterapia standard come agenti alchilanti, antimetaboliti, antibiotici anti-tumorali, inibitori di topoisomerasi, farmaci di platino, inibitori mitotici, anticorpi, terapie ormonali, o corticosteroidi. Per indicazioni per dolore, agenti di combinazione adatti includono anti-infiammatori come NSAID. Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono in aggiunta comprendere uno o più di tali agenti attivi, e composti per l'uso nei metodi di trattamento possono in aggiunta comprendere somministrare una quantità efficace di uno o più di tali agenti attivi.

#### SINTESI CHIMICA

Entità chimiche esemplificative utili nei composti per l'uso nei metodi dell'invenzione saranno ora descritte con riferimento agli schemi sintetici illustrativi per la loro generale preparazione di cui sotto e gli specifici esempi che seguono. Gli esperti riconosceranno che, per ottenere i vari composti della presente, materiali iniziali possono essere adeguatamente selezionati in modo che i sostituenti infine desiderati saranno trasportati attraverso lo schema di reazione con o senza protezione secondo necessità per rendere il prodotto desiderato. In alternativa, può essere necessario o desiderabile impiegare, al posto del sostituito infine desiderato, un gruppo adatto che può essere trasportato attraverso lo schema di reazione e sostituito secondo necessità con il sostituito desiderato. Inoltre, un esperto della tecnica riconoscerà che le trasformazioni mostrate negli schemi di cui sotto possono essere eseguite in qualsiasi ordine che è compatibile con la funzionalità dei particolari gruppi pendenti. Ciascuna delle reazioni rappresentate negli schemi generali è preferibilmente eseguita a una temperatura da circa 0 °C alla temperatura di reflusso del solvente organico usato. Salvo diversamente specificato, le variabili sono come definito sopra in riferimento alla Formula (I). Composti etichettati isotopicamente come descritto qui sono preparati secondo i metodi descritti sotto, usando materiali iniziali adeguatamente etichettati. Tali materiali sono generalmente disponibili da fornitori commerciali di reagenti chimici radioetichettati.

Metodo generale A:



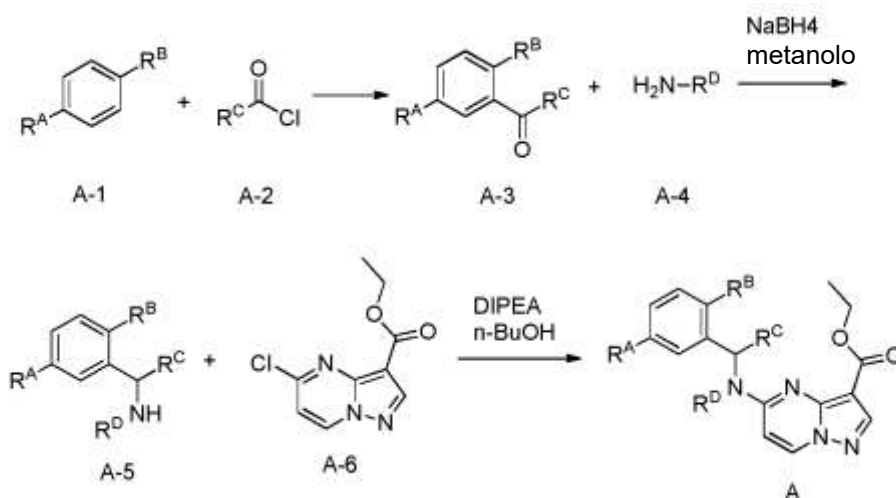
Sarà compreso che composti della formula A o A-1 possono essere fatti secondo Metodo generale A usando materiali iniziali e intermedi adeguatamente funzionalizzati.

Fase 1. A una soluzione di un composto adeguatamente funzionalizzato A-1 (~1,00 eq.), dove  $R^A$  e  $R^B$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui e Nu è un gruppo nucleofilo come un anione o un gruppo in grado di formare un nucleofilo, come un alogenuro, in un reagente in grado di promuovere la compilazione di A-1 e A-2, come un acido (per esempio TfOH (0,6 M)) o un alchile alogenuro (per esempio, n-BuLi) può essere aggiunto A-2, dove  $R^C$  è un gruppo compatibile con le condizioni di reazione descritte qui e  $X^2$  è, per esempio, un gruppo uscente (~1,00 eq.) a una temperatura adeguata (per esempio 0 °C). La miscela può essere agitata a una temperatura adeguata (per esempio 60 °C) finché la reazione è completata. La reazione può quindi essere fatta tornare a temperatura ambiente, e la miscela di reazione può essere temprato, neutralizzata, lavata, estratta, essiccata e/o concentrata sotto vuoto secondo necessità per fornire A-3.

Fase 2. Una miscela di A-3, dove  $R^A$ ,  $R^B$  e  $R^C$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui (in alcune forme di realizzazione esemplificative descritte qui, A-3 può essere un aldeide o chetone commercialmente disponibile, o A-3 può essere preparato da fase 1, ~1,00 eq.) e ammina A-4 commercialmente disponibile, dove  $R^C$  è un gruppo compatibile con le condizioni di reazione descritte qui, (~1,50 eq.) in un solvente adeguato (per esempio metanolo (0,5 M)) può essere agitato a una temperatura adeguata (per esempio temperatura ambiente) per una quantità di tempo adeguata o finché la formazione di immina è completa mediante TLC o LC-MS. Alla soluzione di reazione può essere aggiunto un agente di riduzione (per esempio  $\text{NaBH}_4$  (~2,00 eq.)) a porzioni. La miscela può essere agitata a una temperatura adeguata (per esempio temperatura ambiente) finché TLC o LC-MS mostra che la reazione è completa. La reazione può essere temprata, lavata, estratta, essiccata e/o concentrata sotto vuoto secondo necessità per fornire A-5.

Fase 3. Una miscela di un A-5 preparato o commercialmente disponibile, dove  $R^A$ ,  $R^B$  e  $R^C$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui (~1 eq.), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato commercialmente disponibile (A-6, ~1 eq.) e una base adeguata (per esempio diisopropilammina (~5 eq.)) in un solvente adeguato (per esempio butanolo (0,4 M)) può essere agitata a una temperatura adeguata (per esempio 110 °C) per una durata di tempo predefinita o finché la reazione si mostra essere completata. La reazione può essere fatta tornare a temperatura ambiente e diluita con acqua secondo necessità. La miscela può essere estratta, lavata, essiccata, concentrata sotto pressione ridotta e/o purificata mediante metodi cromatografici secondo necessità per fornire A.

In alcune forme di realizzazione esemplificative, Metodo generale A può essere eseguito come di seguito:



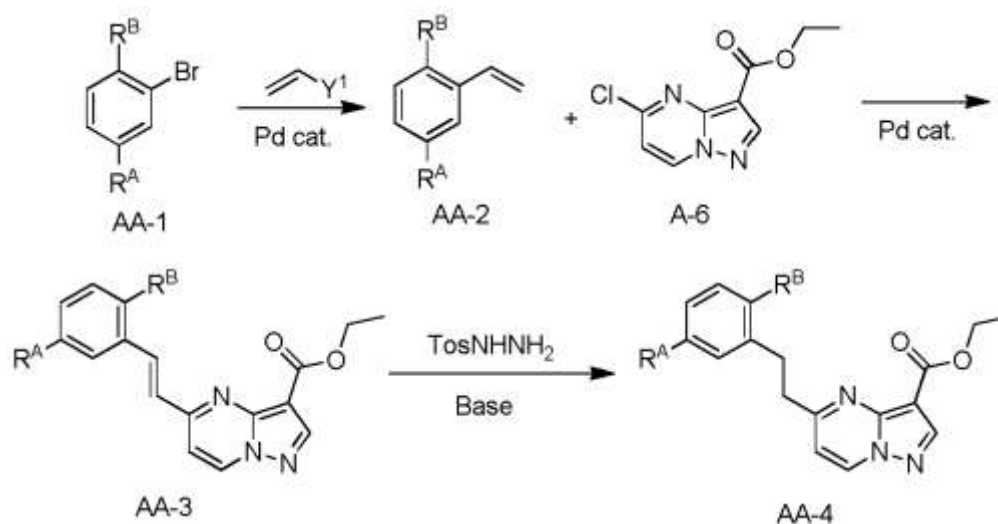
Fase 1. A una soluzione di A-1 (1,00 eq.) in TfOH (0,6 M) può essere aggiunto A-2 (1,00 eq.) a 0 °C. La miscela può essere agitata a 60 °C per 4 ore o finché la reazione è stata completata. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione può essere versata in ghiaccio-acqua (p/p = 1/1), neutralizzata con NaHCO<sub>3</sub> a pH ~ 9, ed estratta con EtOAc tre volte secondo necessità. Gli strati organici combinati possono essere lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro secondo necessità, e concentrati per fornire A-3.

Fase 2. Una miscela di A-3 (aldeide o chetone commercialmente disponibile, o preparato da fase 1, 1,00 eq.) e ammina A-4 commercialmente disponibile (1,50 eq.) in metanolo (0,5 M) può essere agitata a temperatura ambiente per 2 ore o finché la formazione di immina si mostra essere completata mediante TLC o LC-MS. Alla soluzione di reazione può essere aggiunto NaBH<sub>4</sub> (2,00 eq.) a porzioni. La miscela può essere agitata a temperatura ambiente finché TLC o LC-MS mostra che la riduzione è completa. La reazione può essere temprata con acqua ed estratta tre volte con diclorometano secondo necessità. La fase organica

combinata può essere lavata con salamoia, essiccata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto per ottenere A-5.

Fase 3. A-5 preparato o commercialmente disponibile (1 eq.), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (A-6, 1 eq.) e diisopropiletilammina (5 eq.) in butanolo (0,4 M) possono essere riscaldati a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  per 30 minuti o finché la reazione si mostra essere completata. La reazione può essere raffreddata e diluita con acqua. La miscela può essere estratta con diclorometano quattro volte (secondo necessità) e gli estratti combinati possono essere essiccati su sodio solfato anidro. Dopo filtrazione, la miscela può essere concentrata sotto pressione ridotta e il residuo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire A.

Metodo generale alternativo A:



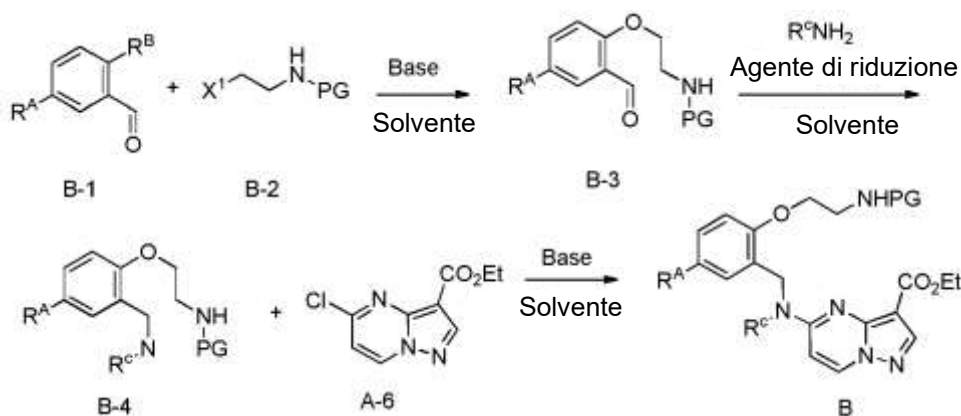
Fase di accoppiamento 1. La miscela di un AA-1 adeguatamente funzionalizzato ( $\sim 1,00$  eq.), un reagente di accoppiamento di vinile adeguatamente funzionalizzato ( $\sim 1,00$ - $1,50$  eq.) e un catalizzatore di palladio ( $\sim 0,05$  eq.) in condizioni di reazione adeguate può essere riscaldato a una temperatura adeguata (per esempio  $\sim 90\text{ }^\circ\text{C}$ ) per una quantità di tempo adeguata in atmosfera inerte

finché TLC indica che il materiale iniziale è completamente consumato. La miscela di reazione può essere versata in H<sub>2</sub>O secondo necessità. La miscela può essere estratta e la fase organica lavata, essiccata, concentrata, e purificata tramite cromatografia su colonna su gel di silice secondo necessità per ottenere AA-2.

Fase di accoppiamento 2. La miscela di un composto del tipo AA-2 (~1,00 eq.), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (A-6, ~1,00 eq.) e un catalizzatore di palladio in condizioni di reazione adeguate possono essere riscaldati a una temperatura adeguata (per esempio 120 °C) per un periodo di tempo adeguato in atmosfera inerte finché TLC indica che il materiale iniziale è completamente consumato. La miscela di reazione può essere versata in H<sub>2</sub>O secondo necessità. La miscela può essere estratta e la fase organica può essere lavata, essiccata, concentrata, e purificata tramite cromatografia su colonna su gel di silice secondo necessità per ottenere AA-3.

Fase 3. A una miscela di AA-3 (~1,00 eq.) e 4-metilbenzenesolfonoidrazide (in eccesso molare) in un solvente adatto può essere aggiunta una base adeguata (in eccesso molare) a una temperatura adeguata in atmosfera inerte. La miscela può essere riscaldata a una temperatura adeguata (per esempio 65 °C) e agitata per una quantità di tempo adeguata finché TLC indica che la reazione è completa. La miscela può essere raffreddata e concentrata sotto pressione ridotta secondo necessità. La miscela di reazione concentrata può essere diluita con acqua secondo necessità, ed estratta. La fase organica combinata può essere lavata, essiccata, filtrata, concentrata sotto vuoto, e purificata per ottenere AA-4.

Metodo generale B:



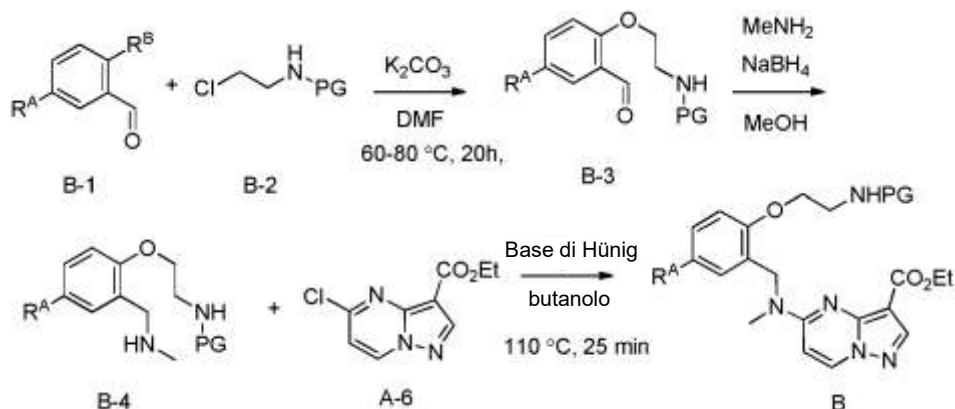
Fase 1. Una soluzione di aldeide B-1 (~1,0 eq), dove R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui, B-2 (~1,0 eq), dove X<sup>1</sup> è un gruppo uscente e PG è un gruppo di protezione, una base adatta (in eccesso molare) e una catalistina un solvente adatto può essere riscaldato e agitato per una quantità di tempo adeguata finché la reazione è completa. B-2 aggiuntivo può essere aggiunto e ulteriore riscaldamento applicato secondo necessità. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente e diluita con acqua secondo necessità. La miscela può essere estratta, e gli estratti combinati possono essere lavati, essiccati, e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire B-3.

Fase 2. Aldeide B-3 (~1,0 eq) e un'ammina adeguatamente funzionalizzata (~2,0-4,0 eq) dove R<sup>C</sup> è un gruppo compatibile con le condizioni di reazione descritte qui in un solvente adeguato possono essere riscaldati e agitati per una quantità di tempo adeguata. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente e un agente di riduzione adatto (~1,0 eq) può essere aggiunto. La miscela può essere agitata per una quantità di tempo adeguata quindi temprata mediante aggiunta di acqua secondo necessità. La miscela può essere estratta con un solvente adeguato organico, e gli estratti combinati possono essere lavati, essiccati

e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash secondo necessità per fornire B-4.

Fase 3. Composto B-4 (~1,0 eq), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (A-6, ~1,0 eq) e una base adatta (in eccesso molare) in un solvente adatto può essere riscaldato per una quantità di tempo adeguata. La reazione può essere raffreddata e diluita con acqua secondo necessità. La miscela può essere estratta con un solvente organico adatto, e gli estratti combinati possono essere essiccati e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire B1.

In alcune forme di realizzazione esemplificative, Metodo generale B può essere eseguito come di seguito:



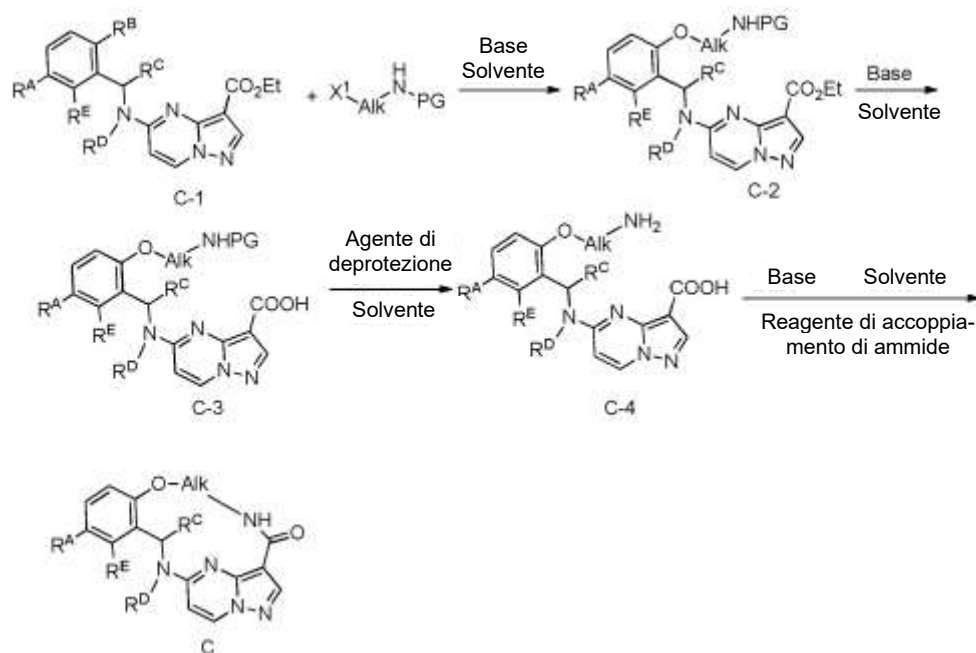
Fase 1. Una soluzione di aldeide B-1 (~1,0 eq), dove R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui, B-2 (~1,0 eq), dove X<sup>1</sup> è un gruppo uscente e PG è un gruppo di protezione, potassio carbonato (in eccesso molare) e potassio ioduro (quantità catalitica) in DMF può essere riscaldata a 60 °C e agitata per ~15 ore. Cloruro B-2 aggiuntivo può essere aggiunto e ulteriore riscaldamento a 80 °C può essere applicato secondo necessità finché

la reazione si mostra essere completata. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente e diluita mediante aggiunta di acqua (250 ml) secondo necessità. La miscela può essere estratta con etil acetato (3 x 300 ml) e gli estratti combinati possono essere lavati con acqua (200 ml) e salamoia (100 ml), possono essere essiccati con sodio solfato, e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire B-3.

Fase 2. Aldeide B-3 (~1,0 eq) e metilammina (~2,5 eq) in metanolo possono essere riscaldati a 60 °C e agitati per ~1 ora. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente e sodio boroidruro (~1,0 eq) può essere aggiunto. La miscela può essere agitata per ~30 minuti, quindi temprata mediante aggiunta di acqua (200 ml) secondo necessità. La miscela può essere estratta con diclorometano e gli estratti combinati possono essere lavati con salamoia (50 ml), possono essere essiccati con sodio solfato e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire B-4.

Fase 3. Ammina B-4 (~1,0 eq), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (A-6, ~1,0 eq) e base di Hünig (in eccesso molare) in butanolo possono essere riscaldati a 110 °C per ~25 minuti. La reazione può essere raffreddata e diluita con acqua (250 ml). La miscela può essere estratta con diclorometano e gli estratti combinati possono essere essiccati con sodio solfato secondo necessità. La miscela può essere concentrata sotto pressione ridotta secondo necessità. Il prodotto di reazione grezzo può essere purificato tramite cromatografia flash per fornire B.

Metodo generale C



Fase 1. A una soluzione di C-1 ( $\sim 1,0$  eq.) dove  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$  e  $R^E$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui,  $X^1\text{AlkNHPG}$  ( $\sim 1,5\text{-}2,0$  eq.), dove  $X^1$  è un gruppo uscente, Alk è un gruppo alchile adeguatamente funzionalizzato e PG è un gruppo di protezione in un solvente adatto, può essere aggiunta una base adatta ( $\sim 3,0$  eq.). La miscela può essere riscaldata a una temperatura adeguata, per una quantità di tempo adeguata in atmosfera inerte finché conversione completa del materiale iniziale nel prodotto è mostrata mediante LC-MS. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua ed estratta con un solvente organico adatto secondo necessità. Gli estratti organici combinati possono essere lavati con acqua e salamoia, essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrati secondo necessità. Il residuo risultante può essere purificato tramite cromatografia su colonna su gel di silice secondo necessità per ottenere C-2.

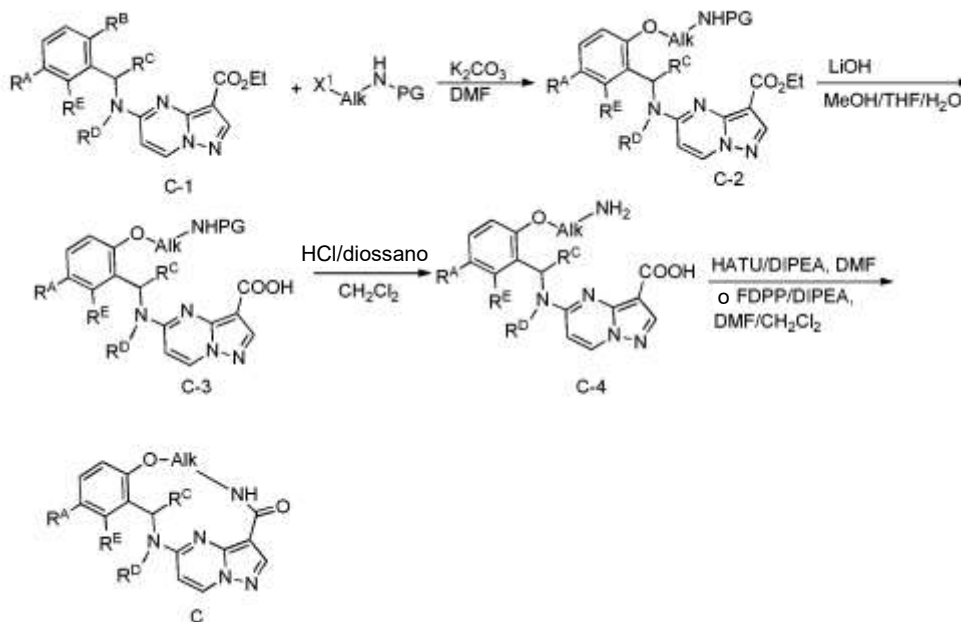
Fase 2. A una soluzione di C-2 (1 eq.), dove  $R^A$ ,  $R^C$ ,  $R^D$  e  $R^E$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui, Alk è un gruppo alchile adeguatamente funzionalizzato e PG è un gruppo di protezione in un solvente

adatto, può essere aggiunta una base adatta (in eccesso molare). La soluzione può essere riscaldata, a una temperatura adeguata, per una quantità di tempo adeguata. La reazione può essere neutralizzata con un acido adatto a  $\text{pH} < 5$ , e la miscela di reazione può essere estratta con un solvente organico adatto. Gli organici combinati possono essere lavati e possono essere essiccati secondo necessità. La miscela di prodotto di reazione grezzo può essere filtrata, concentrata sotto pressione ridotta, ed essiccata sotto alto vuoto secondo necessità per fornire C-3.

Fase 3. A una soluzione di C-3 (~1,0 eq.) in un solvente organico adatto può essere aggiunto un acido adatto (~ 4 eq.) a una temperatura adeguata (per esempio 0 °C). La miscela di reazione può essere agitata, a una temperatura adeguata, per una quantità di tempo adeguata finché la reazione si mostra essere completata mediante LC-MS. Il prodotto grezzo può essere filtrato, lavato, e può essere essiccato sotto alto vuoto per fornire un C-4 .

Fase 4a. A una soluzione di C-4 (~1,0 eq.) in un solvente adatto può essere aggiunta una base adatta (in eccesso molare). La soluzione può essere raffreddata in un bagno di acqua-ghiaccio e un agente di accoppiamento adatto (~ 1,5 eq.) può essere aggiunto per produrre un estere attivato. La soluzione può essere riscaldata a temperatura ambiente lentamente e agitata finché si mostra che il materiale iniziale si converte nel prodotto desiderato mediante LC-MS. La miscela può essere diluita con acqua ed estratta con un solvente organico adatto secondo necessità. Gli estratti organici combinati possono essere lavati, essiccati, e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il residuo risultante può essere purificato mediante una cromatografia su colonna su gel di silice per ottenere C.

In alcune forme di realizzazione esemplificative, Metodo generale C può essere eseguito come di seguito:



Fase 1. A una soluzione di C-1 (~1,0 eq.), dove  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$  e  $R^E$  sono gruppi compatibili con le condizioni di reazione descritte qui,  $X^1\text{AlkNHPG}$  (~1,5-2,0 eq.), dove  $X^1$  è un gruppo uscente, Alk è un gruppo alchile adeguatamente funzionalizzato e PG è un gruppo di protezione in  $\text{DMF}$  (0,5 M), può essere aggiunto  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (~3,0 eq.). La miscela può essere riscaldata a ~80 °C per ~2 ore o finché può essere mostrata conversione completa del materiale iniziale nel prodotto mediante LC-MS. La miscela può essere raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua secondo necessità ed estratta tre volte con EtOAc secondo necessità. Gli strati organici combinati possono essere quindi lavati con acqua e salamoia, possono essere essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrati secondo necessità. Il residuo risultante può essere purificato tramite cromatografia su colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (5-100%, 10CV) per ottenere C-2.

Fase 2. A una soluzione di C-2 (~1 eq.) in metanolo/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1, 0,2M) può essere aggiunto LiOH.H<sub>2</sub>O (~5,0 eq.). La soluzione può essere riscaldata a ~70 °C per ~2 ore. La reazione può essere neutralizzata a ~0 °C con aq. HCl (2M) a pH<5, ed estratta quattro volte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> secondo necessità. Gli estratti organici combinati possono essere lavati con salamoia, e possono essere essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> secondo necessità. La miscela di prodotto grezzo può essere filtrata, concentrata sotto pressione ridotta, ed essiccata sotto alto vuoto secondo necessità per fornire C-3.

Fase 3. A una soluzione di C-3 (~1,0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25M) può essere aggiunto HCl in diossano (4 M, ~4 eq.) a ~0 °C. La reazione può essere agitata e fatta riscaldare da 0 °C a temperatura ambiente per circa 27 ore o finché si può mostrare che la reazione sia completa mediante LC-MS. La miscela di reazione risultante può essere filtrata, lavata con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ed essiccata sotto alto vuoto secondo necessità per fornire C-4.

Fase 4a. Ciclizzazione con HATU. A una soluzione di C-4 (~1,0 eq.) in ~ 10 ml di DMF (~0,005M) può essere aggiunta DIPEA (~5,0 eq.). La soluzione può essere raffreddata in un bagno di acqua ghiacciata e HATU (~ 1,5 eq.) può essere aggiunto. La soluzione può essere fatta riscaldare a temperatura ambiente e agitata fino a quel momento mentre conversione completa del materiale iniziale nel prodotto desiderato può essere mostrata mediante LC-MS. La miscela può essere diluita con acqua ed estratta tre volte con EtOAc secondo necessità. Gli estratti organici combinati possono essere lavati con acqua e salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrati sotto pressione ridotta secondo necessità. Il residuo risultante può essere purificato tramite cromatografia su colonna su gel di silice (0-5% di MeOH/DCM) per ottenere C.

Fase 4b. Ciclizzazione con FDPP. A una soluzione di DIPEA (~5 eq.) in DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1, ~0,005M) può essere aggiunto C-4 (~1,00 eq.). Dopo che C-4 si è disciolto completamente, pentafluorofenil difenilfosfinato (FDPP, ~1,05 eq.) può essere aggiunto. L'accoppiamento può essere fatto agitare per 30 minuti o fino al momento in cui la reazione si mostra essere completata mediante LC-MS. La soluzione di reazione può essere diluita con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavata tre volte con acqua, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acquoso (2 M) e salamoia, può essere essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> secondo necessità. Dopo filtrazione e concentrazione sotto pressione ridotta, il residuo può essere purificato tramite cromatografia su colonna su gel di silice in eluizione con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-5%) per fornire C.

#### ESEMPI

I seguenti esempi sono offerti per illustrare l'invenzione. Un esperto della tecnica riconoscerà che le reazioni e gli schemi sintetici seguenti possono essere modificati mediante la scelta di materiali iniziali e reagenti adatti al fine di accedere ad altri composti della Formula (I) o (I-A). Questi composti rientrano nell'invenzione a condizione che essi siano racchiusi dalla Formula (VII) come definito nella rivendicazione 1. Gruppi eteroaromatici biciclici con funzionalità adatta per l'uso nei metodi sintetici sono commercialmente disponibili.

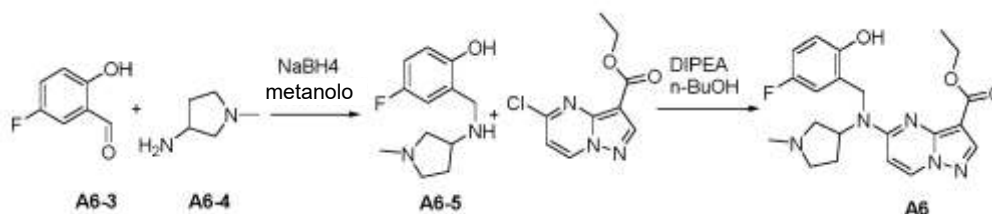
#### Abbreviazioni

Gli esempi descritti qui usano materiali, includendo quelli descritti dalle seguenti abbreviazioni note agli esperti della tecnica:

Abbreviazione	Nome
TLC	cromatografia su strato sottile
PLC	cromatografia liquida preparativa
HPLC	cromatografia liquida ad alta prestazione
LCMS, LC-MS	cromatografia liquida, spettrometria di massa

LRESIMS	spettrometria di massa con ionizzazione elettrospray a bassa risoluzione
ELISA	immunosaggio legato a enzima
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsolfossido
DIPEA, DIEA	di-isopropilettil ammina
CDI	1,1'-carbonildiimidazolo
THF	tetraidrofurano
XantFos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene
TBSCl	tert-butildimetilsilil cloruro
DMF	N,N-dimetilformammide
HATU	1-[bis(dimetilammino)metilene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio esafluorofosfato
ACN	acetonitrile
EtOAc	etil acetato
DTAD	di-tert-butil azodicarbossilato
FDFP	pentafluorofenil difenilfosfinato
FBS	siero bovino ferale
BSA	albumina di siero bovino
PBS	silano tamponato in fosfato
DMEM	mezzo di Eagle modificato da Dulbecco
EDTA	acido etilenediamminatetraacetico
RIPA	saggio di radioimmunoprecipitazione
HEPES	acido (4-(2-idrossietil)-1-piperazinaetanossolfonico)

## Esempio A6

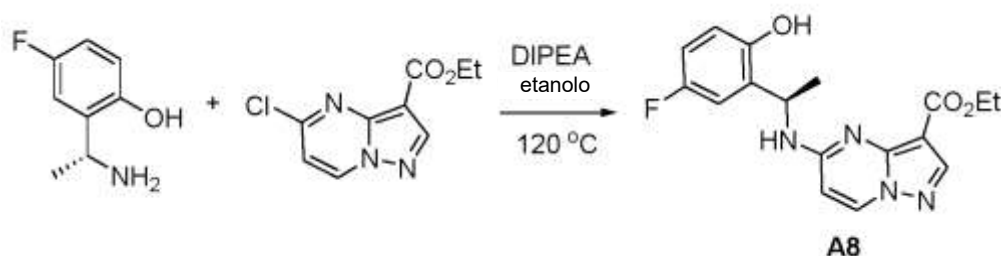


Fase 1. A una soluzione di 5-fluoro-2-idrossibenzaldeide (500,00 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) in MeOH (20,00 ml) è stata aggiunta 1-metilpirrolidin-3-ammina (357,43 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) in una porzione a 16 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 16 °C per 10 ore sotto N<sub>2</sub>. Quindi NaBH<sub>4</sub> (270,00 mg, 7,14 mmol, 2,00 eq.) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a 16 °C per 6 ore sotto N<sub>2</sub>. TLC (DCM:MeOH=15:1) ha mostrato che la reazione è stata com-

pletata. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta per rimuovere MeOH. Il residuo è stato diluito con acqua (50 ml) ed estratto con DCM (20 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (50 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta per fornire A6-5 (350,00 mg, 1,56 mmol, 43,71% di resa) come solido giallo. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,94 (dd, *J*=2,7, 9,3 Hz, 1H), 6,86 (dt, *J*=3,0, 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J*=4,7, 8,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,58 (dd, *J*=7,1, 8,8 Hz, 1H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 4H), 2,05-1,82 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 1H).

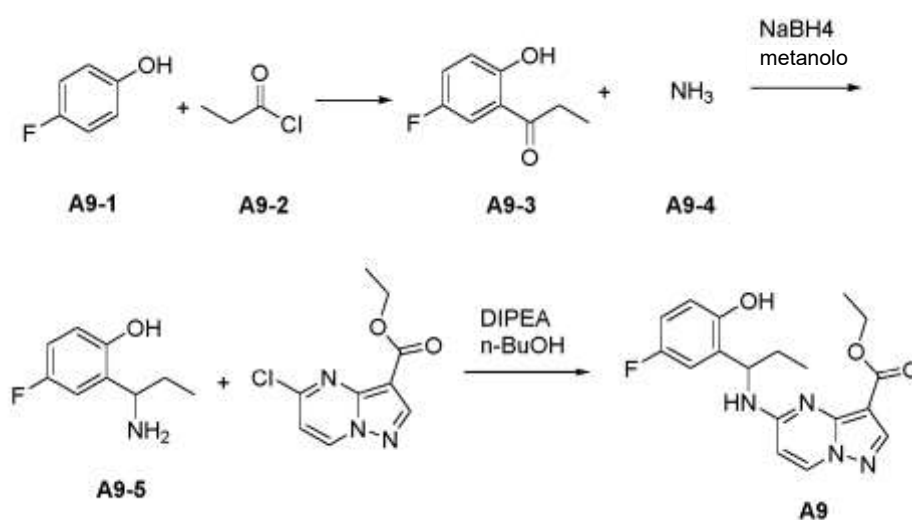
Fase 2. A una soluzione di A6-5 (300,00 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) ed etil 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossilato (302,34 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) in *n*-BuOH (40,00 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,04 g, 8,04 mmol, 6,00 eq.) a 16 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 120 °C per 2 ore. TLC (PE:EtOAc =1:1) ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata versata in acqua (50 ml) ed estratta mediante DCM (50 ml x 3). La miscela è stata purificata mediante Pre-PLC per fornire sale di acido formico A6 (290,00 mg, 701,43 μmol, 52,35% di resa) come un solido bianco.

#### Esempio A8



A una soluzione di etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (1,25 g, 5,54 mmol) e sale di (*R*)-2-(1-amminoetil)-4-fluorofenolo HCl (acquistato da NetChem, Inc.) in EtOH (15,83 ml) è stata aggiunta base di Hünig (3,58 g, 27,70 mmol) e riscaldata a 70 °C per 1,5 ore. La reazione è stata rotovaporizzata a essiccazione, sospesa in acqua, ed estratta con DCM (5 x 50 ml). Gli estratti combinati sono stati essiccati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice (40 g), 0-5% di metanolo in diclorometano) ha fornito A8 (1,89 g, 5,49 mmol, 99% di resa).

### Esempio A9



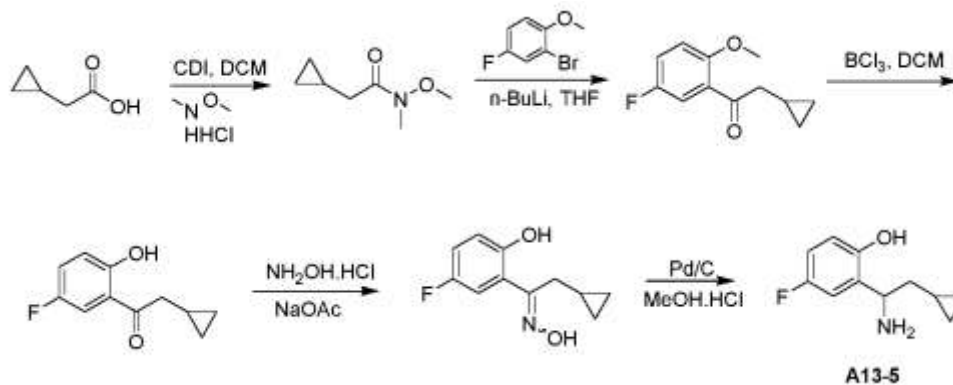
Fase 1. A una soluzione di 4-fluorofenolo (2,00 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) in TfOH (30,00 ml) è stato aggiunto propanoil cloruro (1,65 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) a 0 °C. La miscela è stata agitata a 60 °C per 4 ore. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata raffreddata a 25 °C, versata in ghiaccio-acqua (p/p = 1/1) (120 ml), neutralizzata con NaHCO<sub>3</sub> per rendere pH ~ 9, ed estratta con EtOAc (120 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (50 ml), essiccati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, e concentrati per fornire A9-3 (1,80 g, 10,70 mmol, 59,98% di resa) come un olio incolore. <sup>1</sup>HNMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 7,45 (dd,  $J=3,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,97 (dd,  $J=4,5, 9,0$  Hz, 1H), 3,02 (q,  $J=7,3$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

Fase 2. Gas di ammoniaca è stato fatto gorgogliare in MeOH (20 ml) a -78 °C per 10 minuti. A9-3 (1,00 g, 5,95 mmol, 1,00 eq.) è stato aggiunto alla soluzione e agitato a 25 °C per 1 ora. Alla miscela di reazione è stato aggiunto Ti(i-PrO)<sub>4</sub> (1,63 g, 7,14 mmol, 1,20 eq.), e la miscela è stata agitata per un'altra ora. Quindi NaBH<sub>4</sub> (449,93 mg, 11,89 mmol, 2,00 eq.) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata a 25 °C per 12 ore. TLC ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. Il residuo è stato versato in acqua (50 ml) e agitato per 30min. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato regolato con HCl (1 M) a pH ~ 1 ed estratto con EtOAc (50 ml x 2). Sodio bicarbonato è stato aggiunto alla fase acquosa per regolare pH ~ 9 ed estratto con DCM (50 ml x 2). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia satura (50 ml), essiccati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto per ottenere A9-5 (310,00 mg, 1,83 mmol, 30,79% di resa) come un solido giallo. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (dt,  $J=3,0, 8,4$  Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,67 (dd,  $J=2,9, 8,9$  Hz, 1H), 3,98 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 0,95 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

Fase 3. A9-5 è stato accoppiato con etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato in presenza di DIPEA in n-BuOH per fornire A9 come descritto nel Metodo generale A.

Esempio A13-5: Preparazione di 2-(1-ammino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenolo



Fase 1. A una miscela di acido 2-ciclopropilacetico (4,47 g, 44,60 mmol, 1,00 eq.) in DCM (150,00 ml) è stato aggiunto CDI (7,96 g, 49,10 mmol, 1,10 eq.) in una porzione a 25 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 25 °C per 1 ora. Quindi N-metossimetanammina idrocloruro (4,79 g, 49,06 mmol, 1,10 eq.) è stata aggiunta. La miscela è stata agitata a 25 °C per altre 12 ore. La reazione è stata temprata con acido cloridrico acquoso 1N (50 ml), e separata in strati. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (30 ml x 2). Lo strato organico combinato è stato lavato con 50% sodio carbonato saturo acquoso (50 ml) e salamoia satura (30 ml), essiccato con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrato e concentrato sotto vuoto per ottenere 2-ciclopropil-N-metossi-N-metilacetammide (6,00 g, 41,91 mmol, 93,96% di resa) come olio. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,33 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,13-1,02 (m, 1H), 0,57-0,49 (m, 2H), 0,19-0,11 (m, 2H).

Fase 2. A una miscela di 2-ciclopropil-N-metossi-N-metilacetammide (6,00 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) in THF (100,00 ml) è stato aggiunto n-BuLi (2,5 M, 12,88 ml, 1,10 eq.) a gocce a -78 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a -78 °C per 10 min. E quindi la miscela è stata trattata con 2-bromo-4-fluoro-1-metossibenzene (4,19 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) in THF (20 ml) per un periodo di 20 min. Dopo agitazione a -78 °C per 1 ora, la miscela è stata fatta riscaldare a 25

°C e agitata per un'ulteriore ora. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata versata in 10% di soluzione di HCl acquoso (100 ml) e agitata per 10 min. La fase acquosa è stata estratta con etil acetato (300 ml x 3). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia (200 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (Etere di petrolio/Etil acetato=50/1, 10/1) per ottenere 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metossifenil)etan-1-one (2,4 g, 39,38% di resa) come un olio incolore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (dd, *J*=3,3, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (ddd, *J*=3,3, 7,5, 9,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*=4,0, 9,0 Hz, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 2,89 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,18-1,05 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,20-0,09 (m, 2H).

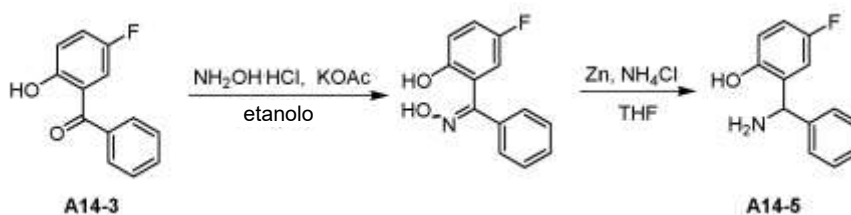
Fase 3. A una soluzione di 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metossifenil)etan-1-one (500,00 mg, 2,40 mmol, 1,00 eq.) in DCM (10,00 ml) è stato aggiunto BC<sub>3</sub> (1 M, 3,00 ml, 1,25 eq.) a gocce a -78 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a -78 °C per 2 ore. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata riscaldata a 25 °C e versata in ghiaccio-acqua (p/p = 1/1) (10 ml) e agitata per 10 min. La fase acquosa è stata estratta con etil acetato (30 ml x 3). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia satura (30 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto per ottenere 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etan-1-one (430,00 mg, 2,21 mmol, 92,3% di resa) come olio. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 7,40 (dd, *J*=3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J*=3,0, 7,8, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=4,5, 9,3 Hz, 1H), 2,88 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,23-1,11 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 2H), 0,25 (q, *J*=5,0 Hz, 2H).

Fase 4. A una soluzione di 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etan-1-one (400,00 mg, 1,92 mmol, 1,00 eq.) in MeOH (20,00 ml) è stato aggiunto

NH<sub>2</sub>OH.HCl (160,18 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) e AcONa (189,09 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) a 25 °C sotto N<sub>2</sub> per 12 ore. TLC (Etere di petrolio/Etil acetato=3:1) ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La reazione è stata temprata mediante acqua e quindi estratta con DCM (30 ml x 3). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia (30 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata *in vacuo* per fornire il prodotto puro 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etan-1-one ossimo (400,00 mg, 1,79 mmol, 93,32% di resa) come un solido bianco. Il solido è stato usato per la fase successiva senza ulteriore purificazione.

Fase 5. A una soluzione di 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etan-1-one ossimo (260,00 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq.) in MeOH/HCl (10,00 ml, 4N) è stato aggiunto Pd-C (10%, 100 mg) sotto N<sub>2</sub>. La sospensione è stata degassata sotto vuoto e spurgata con H<sub>2</sub> diverse volte. La miscela è stata agitata sotto H<sub>2</sub> (50 psi) a 50 °C per 12 ore. LC-MS ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La miscela di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per fornire 2-(1-ammino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenolo (200,00 mg, 955,75 µmol, 82,39% di resa) come un solido bianco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,44-9,82 (m, 1H), 8,52 (br. s., 2H), 7,36 (dd, *J*=2,8, 9,5 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 4,49 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 1H), 0,43-0,28 (m, 2H), 0,12-0,06 (m, 1H), (-0,03)-(-0,09) (m, 1H).

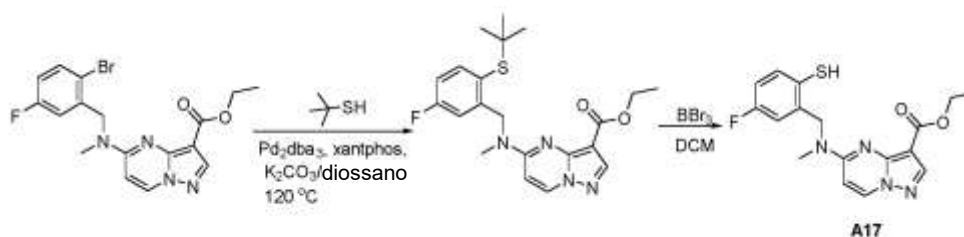
Esempio A14-5: Preparazione di 2-(ammino(fenil)metil)-4-fluorofenolo



Fase 1. A una soluzione di A14-3 (2,00 g, 9,25 mmol, 1,00 eq.) e AcOK (1,10 g, 11,20 mmol, 1,20 eq.) in etanolo (30,00 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>OH.HCl (642,80 mg, 9,25 mmol, 1,00 eq.) in una porzione a 25 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 25 °C per 30 min, quindi riscaldata a 90 °C e agitata per 5 ore. La TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata concentrata e acqua (50 ml) è stata aggiunta. La miscela è stata estratta con etil acetato (50 ml x 3). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia (50 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata, e concentrata per fornire (5-fluoro-2-idrossifenil)(fenil)metanone ossimo (1,50 g, 6,49 mmol, 70,13% di resa) come un solido giallo. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,37 (m, 5H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, *J*=2,9, 8,9 Hz, 1H).

Fase 2. A una miscela di (5-fluoro-2-idrossifenil)(fenil)metanone ossimo (900,00 mg, 4,18 mmol, 1,00 eq.) e polvere di Zn (1,09 g, 16,73 mmol, 4 eq.) in THF (10,00 ml) è stato aggiunto NH<sub>4</sub>Cl (2,24 g, 41,82 mmol, 10,00 eq.) in una porzione a 25 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 25 °C per 30 min, quindi riscaldata a 60 °C e agitata per 15 ore. La miscela è stata concentrata e acqua (100 ml) è stata aggiunta, seguita da estrazione con etil acetato (50 ml x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrati, e concentrati per fornire A14-5 (630,00 mg, 2,90 mmol, 69,38% di resa) come un solido giallo. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,70 (dd, *J*=4,9, 8,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H).

Esempio A17

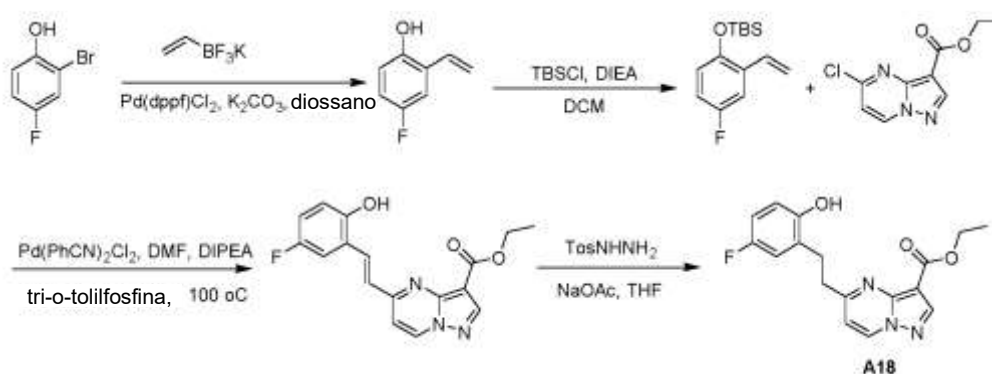


Fase 1. A una soluzione di etil 5-((2-bromo-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (preparata secondo Metodo generale A) (300,00 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.), 2-metilpropano-2-tiolo (166,10 mg, 1,84 mmol, 2,50 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84,72 mg, 0,147 mmol, 0,20 eq.) in diossano (8,00 ml) è stato aggiunto XantPhos (127,87 mg, 0,221 mmol, 0,30 eq.) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (101,81 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.). La miscela è stata degassata e riscaldata a 120 °C per 24 ore sotto N<sub>2</sub>. TLC (Etere di petrolio/Etil acetato=1:1) ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La miscela di reazione è stata versata in H<sub>2</sub>O (20 ml) ed estratta con etil acetato (50 ml x 3). La fase organica è stata lavata con salamoia (30 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, concentrata, e purificata mediante una cromatografia su colonna su gel di silice (Etere di petrolio/Etil acetato=2:1 to 1:1) per fornire etil 5-((2-(tert-butiltio)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (200,00 mg, 0,48 mmol, 65,18% di resa), come un solido giallo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 7,60 (dd, *J*=5,9, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,29 (br. s., 2H), 5,00 (br. s., 2H), 4,37 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,41 (br. s., 3H), 1,36-1,20 (m, 12H).

Fase 2. A una soluzione di etil 5-((2-(tert-butiltio)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (300,00 mg, 0,720 mmol, 1,00 eq.) in DCM (8,00 ml) è stata aggiunta BBr<sub>3</sub> (902,21 mg, 3,60 mmol, 5,00 eq.) a gocce a 0 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 0 °C per 2,5 ore. TLC

(Etere di petrolio: Etil acetato=1:1) ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata versata in acqua (20 ml). La fase acquosa è stata estratta con diclorometano (50 ml x 3). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia (30 ml), essiccata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante pre-HPLC (Colonna: Phenomenex Synergi C18 150 \* 30 mm \* 4 µm e Condizione: 0,05% HCl-ACN) e liofilizzata per ottenere sale di A17 HCl (38,00 mg, 0,098 mmol, 13,61% di resa) come un solido bianco.

### Esempio A18



Fase 1. La miscela di 2-bromo-4-fluorofenolo (10,00 g, 52,36 mmol, 1,00 eq.), sale di trifluoro(vinil)-borano potassio (9,84 g, 66,50 mmol, 1,27 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51,18 g, 157,08 mmol, 3,00 eq.) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,84 g, 2,62 mmol, 0,05 eq.) in THF (90,00 ml) e H<sub>2</sub>O (10,00 ml) è stata degassata e quindi riscaldata a 90 °C per 12 ore sotto N<sub>2</sub>. TLC (Etere di petrolio/Etil acetato=10/1) ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La miscela di reazione è stata versata in H<sub>2</sub>O (100 ml). La miscela è stata estratta con etil acetato (300 ml x 3). La fase organica è stata lavata con salamoia satura (200 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, concentrata, e purificata con una cromatografia su colonna su gel di silice (eluata mediante EtOAc/Etere di petrolio=1/30) per ottenere

4-fluoro-2-vinilfenolo (3,50 g, 25,34 mmol, 48,39% di resa) come un olio incolore.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12 (dd,  $J=3,0, 9,5$  Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,75 (d,  $J=17,6$  Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (d,  $J=11,3$  Hz, 1H).

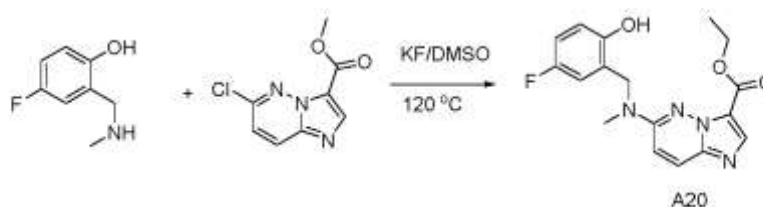
Fase 2. La miscela di 4-fluoro-2-vinilfenolo (1,95 g, 14,12 mmol, 1,00 eq.), TBSCl (6,38 g, 42,35 mmol, 3,00 eq.) e 1H-imidazolo (5,77 g, 84,70 mmol, 6,00 eq.) in DCM (20,00 ml) è stata agitata a 20 °C per 5 ore sotto  $\text{N}_2$ . TLC (Etere di petrolio/Etil acetato=10:1) ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La miscela di reazione è stata versata in  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml). La miscela è stata estratta con diclorometano (50 ml x 3). La fase organica è stata lavata con salamoia (50 ml), essiccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, concentrata, e purificata mediante una cromatografia su colonna su gel di silice eluita con etere di petrolio per ottenere tri-butil(4-fluoro-2-vinilbenzil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 64,54% di resa) come un olio incolore.

Fase 3. La miscela di tri-butil(4-fluoro-2-vinilbenzil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.), etil 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (2,06 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.),  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  (118,20 mg, 0,455,63 mmol, 0,05 eq.) e tris-*o*-tolilfosfano (277,36 mg, 0,911 mmol, 0,10 eq.), DIPEA (7,07 g, 54,68 mmol, 6,00 eq.) in DMF (25,00 ml) è stata degassata e quindi riscaldata a 120 °C per 24 ore sotto  $\text{N}_2$ . TLC (Etere di petrolio/Etil acetato=1:1) ha mostrato che il materiale iniziale è stato consumato completamente. La miscela di reazione è stata versata in  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml). La miscela è stata estratta con etil acetato (100 ml x 3). La fase organica è stata lavata con salamoia satura (30 ml), essiccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, concentrata, e purificata mediante una cromatografia su colonna su gel di silice (EtOAc: etere di petrolio=1:3) per ottenere etil (*E*)-5-(5-fluoro-2-

idrossistiril)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (1,00 g, 2,26 mmol, 24,86% di resa) come un solido bianco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,29 (br. s., 1H), 8,50 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 8,28 (br. s., 1H), 7,84 (d,  $J=16,6$  Hz, 1H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,69 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H), 4,20 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H), 1,30-1,19 (m, 3H).

Fase 4. A una miscela di etile (*E*)-5-(5-fluoro-2-idrossistiril)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (378,22 mg, 1,04 mmol, 1,00 eq.) e 4-metilbenzenesolfonoidrazide (3,29 g, 17,68 mmol, 17,00 eq.) in THF (4,00 ml) è stato aggiunto NaOAc (1,71 g, 20,80 mmol, 20,00 eq.) in una porzione a 20 °C sotto  $\text{N}_2$ . La miscela è stata quindi riscaldata a 65 °C e agitata per 12 ore. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata raffreddata a 20 °C e concentrata sotto pressione ridotta a 45 °C. Acqua (100 ml) è stata aggiunta al residuo. La fase acquosa è stata estratta con etil acetato (300 ml x 2). La fase organica combinata è stata lavata con salamoia satura (50 ml), essiccata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata, concentrata sotto vuoto, e purificata mediante pre-HPLC (Colonna: Phenomenex Synergi Max-RP 250\*50 mm\*10  $\mu\text{m}$ , 0,225% FA-ACN) per ottenere A18 (120,00 mg, 0,347 mmol, 33,42% di resa) come un solido bianco.

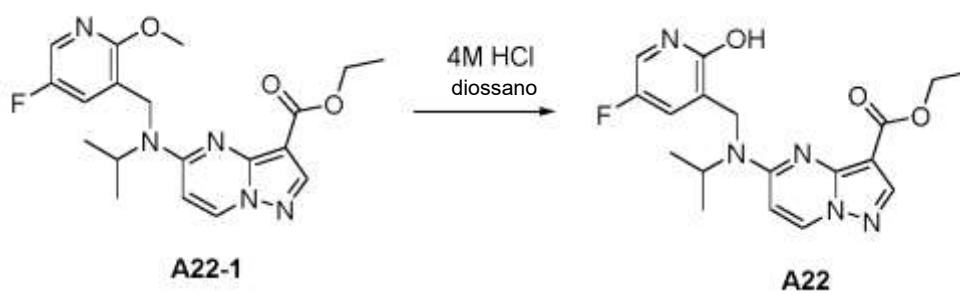
#### Esempio A20



A una miscela di 4-fluoro-2-metilamminometil-fenolo (305,2 mg, 1,97 mmol) ed etile estere di acido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbossilico (230 mg, 1,02 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto KF (180 mg, 3,01 mmol).

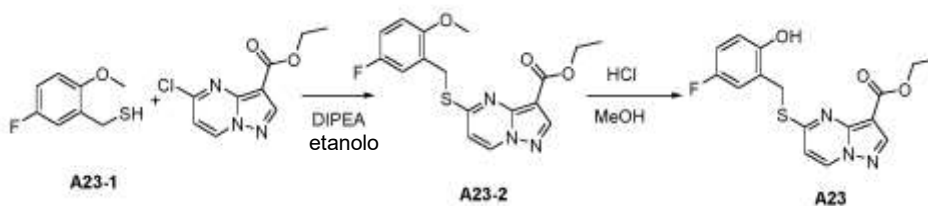
La miscela di reazione è stata agitata a 120 °C per 18 ore sotto azoto. La soluzione è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 50 ml). Gli strati organici combinati sono stati inoltre lavati con acqua (3 x 50 ml) e salamoia (50 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è stato quindi purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-50%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato come un solido bianco (240 mg, 69%).

#### Esempio A22



A21-1 è stato preparato secondo il Metodo generale A. A una soluzione di A22-1 (150 mg, 0,387 mmol) in etanolo (2 ml) è stato aggiunto 4M HCl in dioxano (2 ml) e la soluzione di reazione è stata riscaldata a 75 °C per 2 ore. I solventi sono stati fatti evaporare e il residuo è stato neutralizzato con Et<sub>3</sub>N e purificato su una cartuccia su gel di silice in eluizione con metanolo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-12,5%) per fornire A22 (144 mg, 100%).

#### Esempio A23

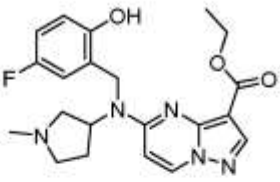
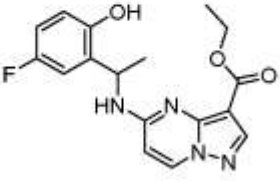
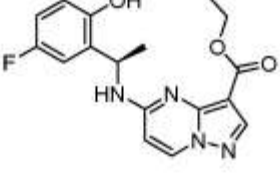
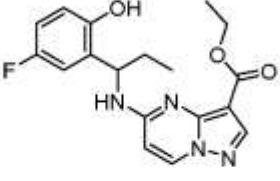
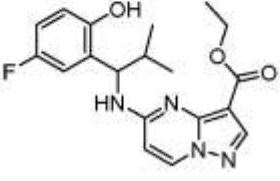


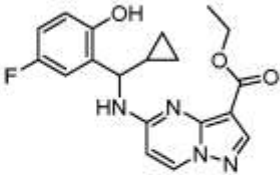
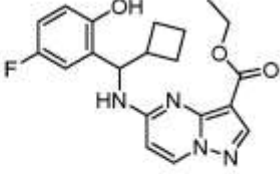
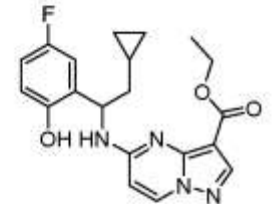
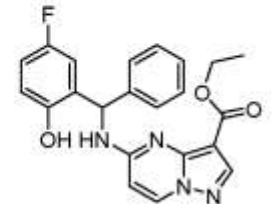
Fase 1. A una miscela di (5-fluoro-2-metossifenil)metanotolo (496,1 mg, 2,88 mmol) ed etil estere di acido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbossilico (650,0 mg, 2,88 mmol) in etanolo (14,4 ml) è stata aggiunta DIPEA (1,12 g, 8,64 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 80 °C per 1 ora. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua (50 ml) ed estratta con DCM (3 x 50 ml). Gli estratti combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con cromatografia flash (sistema ISCO, silice (120 g) in eluizione con EtOAc/Esano (0-50%) per ottenere A23-2 (560 mg, 54% di resa). A23-2 è stato gettato fuori dalla colonna durante purificazione.

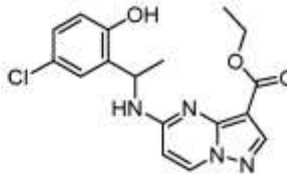
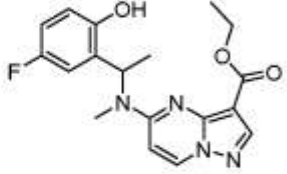
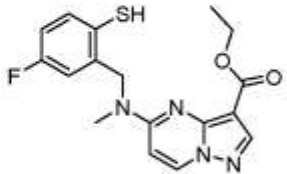
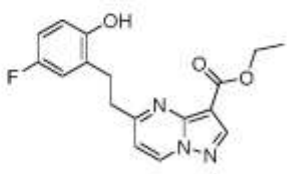
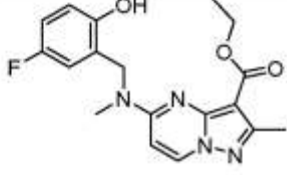
Fase 2. A una soluzione di A23-2 (498,7 mg, 1,38 mmol) in metanolo (100 ml) è stato aggiunto 4M HCl in diossano (10 ml) e la soluzione di reazione è stata riscaldata a 75 °C per 2 ore. I solventi sono stati fatti evaporare e il residuo è stato neutralizzato con Et<sub>3</sub>N e purificato su una cartuccia su gel di silice in eluizione con metanolo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-12,5%) per fornire A23 (470 mg, 98%).

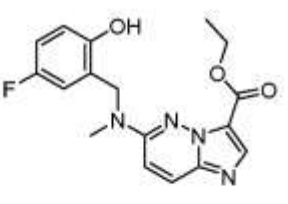
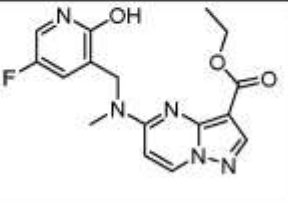
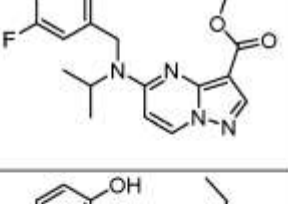
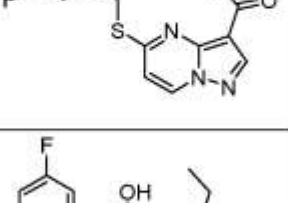
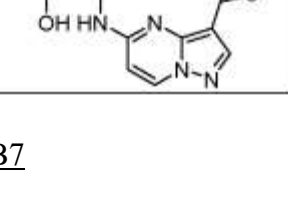
A1-A24 sono stati preparati secondo il Metodo generale A e i metodi descritti qui.

Esempio	Struttura	Nome	Dati analitici
A1		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 345.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.71 (bs, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
A2		etil 5-(etil(5-fluoro-2-idrossibenzil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 359.3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.75 (bs, 1H), 8.30 – 8.27 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 6.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
A3		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 331.3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.61 (bs, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (bt, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
A4		etil 5-((2-idrossibenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 327.5 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 – 8.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
A5		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzil)(2-idrossi-2-metilpropil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 403.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.80 (m, 3H), 6.59 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 2H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 1.60 (s, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 9H).

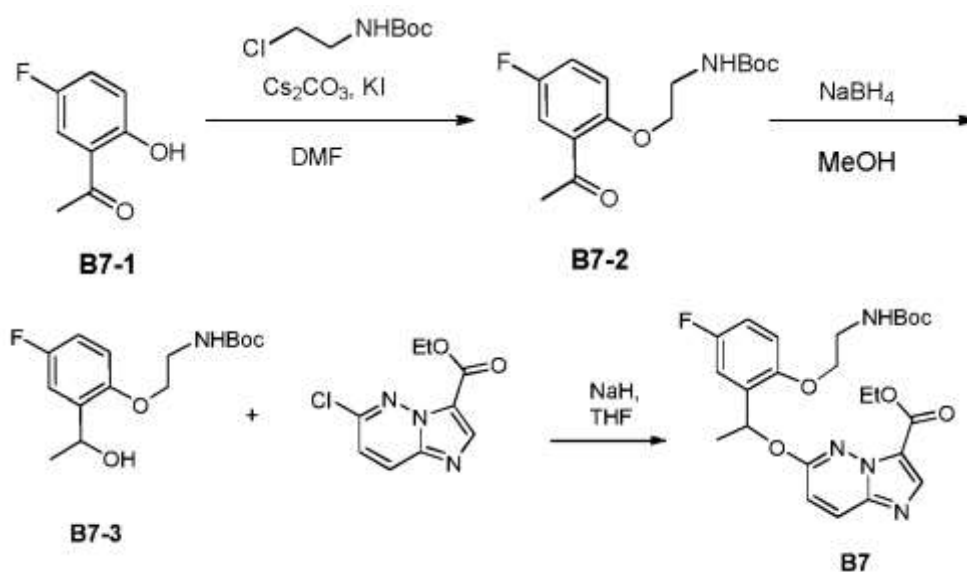
A6		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzi)(1-metilpirrolidin-3-il)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 414.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.67 (br. s., 2H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> =2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 6.60 (br. s., 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.34 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 3H), 3.41 (br. s., 1H), 3.04 (br. s., 3H), 2.54 (br. s., 2H), 1.40 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).
A7		etil 5-((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 345.3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.61 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 5.45 (bd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
A8		etil (R)-5-((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 345.2 (M+H) <sup>+</sup> .
A9		etil 5-((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)propil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 359.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> =5.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).
A10		etil 5-((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)-2-metilpropil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 373.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> =5.1, 8.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.11 (t, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 2.22 (qd, <i>J</i> =6.5, 17.1 Hz, 1H), 1.43 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H).

A11		<p>etil 5-((ciclopropil(5-fluoro-2-idrossifenil)metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato</p>	<p>MS: 371.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformio-<i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i>=3.0, 9.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.14 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i>=7.1 Hz, 4H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H), 0.57 (qd, <i>J</i>=4.8, 9.6 Hz, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 1H).</p>
A12		<p>etil 5-((ciclobutil(5-fluoro-2-idrossifenil)metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato</p>	<p>MS: 385.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformio-<i>d</i>) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i>=5.0, 8.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.12 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 5.45 (t, <i>J</i>=9.4 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i>=3.8, 7.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (t, <i>J</i>=7.1 Hz, 3H).</p>
A13		<p>etil 5-((2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato</p>	<p>MS: 385.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformio-<i>d</i>) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.82 (m, 3H), 6.15 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 5.57 (br. s., 2H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H), 0.72 (d, <i>J</i>=6.5 Hz, 1H), 0.56 - 0.41 (m, 2H), 0.24 - 0.07 (m, 2H).</p>
A14		<p>etil 5-(((5-fluoro-2-idrossifenil)(fenil)metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato</p>	<p>MS: 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformio-<i>d</i>) δ 9.66 (s, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=4.4 Hz, 4H), 7.25 (qd, <i>J</i>=4.3, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i>=3.1, 9.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, <i>J</i>=7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, <i>J</i>=7.1 Hz, 4H).</p>

A15		etil 5-((1-(5-cloro-2-idrossifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 361.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.42 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).
A16		etil 5-((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)etil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 359.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.61 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> =1.3, 6.1 Hz, 2H), 6.45 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).
A17		etil 5-((5-fluoro-2-mercaptobenzil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 361.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.19 (br. s., 1H), 9.09 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> =2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 4.18 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 2.56 (br. s., 3H), 1.16 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).
A18		etil 5-(5-fluoro-2-idrossifenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 330.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =3.0, 9.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).
A19		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzil)(metil)ammino)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 359.2 (M+H) <sup>+</sup> .

A20		etil 6-((5-fluoro-2-idrossibenzil)(metil)ammino)imidazo[1,2-b]piridina-3-carbossilato	MS: 345.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.86 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (qd, <i>J</i> = 7.2, 0.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (td, <i>J</i> = 7.1, 0.5 Hz, 3H).
A21		etil 5-(((5-fluoro-2-idrossipiridin-3-il)metil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 346.2 (M+H) <sup>+</sup> .
A22		etil 5-(((5-fluoro-2-idrossipiridin-3-il)metil)(isopropil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 374.2 (M+H) <sup>+</sup> .
A23		etil 5-((5-fluoro-2-idrossibenzil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 348.2 (M+H) <sup>+</sup> .
A24		etil 5-(((1-(5-fluoro-2-idrossifenil)-2-idrossietil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 361.2 (M+H) <sup>+</sup> .

### Esempio B7



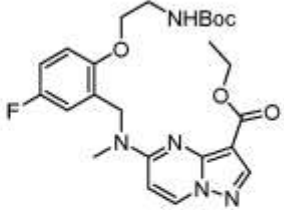
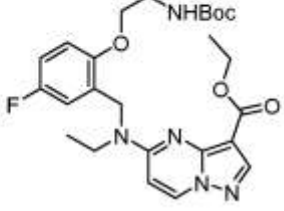
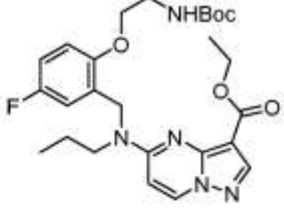
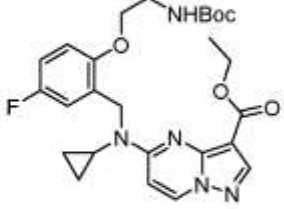
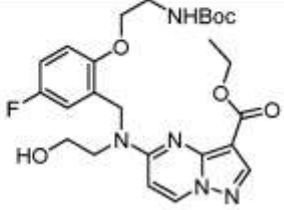
Fase 1. A una miscela di 1-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-etanone (773 mg, 5,0 mmol) e tert-butil estere di acido (2-cloro-etil)-carbammico (1,80 g, 10,0 mmol) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti KI (2,0 mg, 0,012 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 10,0 mmol). La miscela è stata agitata a 80 °C durante la notte. La miscela è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, diluita con EtOAc, e lavata con 1N NaOH (5 x 10 ml) finché LCMS ha mostrato nessun picco di 1-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-etanone. Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato. Il residuo è stato quindi purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-30%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato B7-2 come un solido giallognolo (1,1 g, 73,8%): LCMS (ESI) *m/z* 320,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

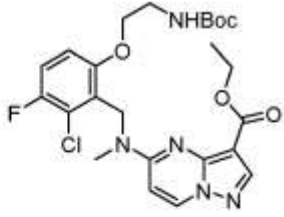
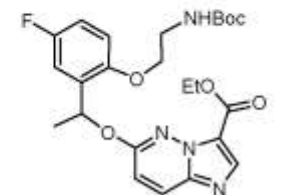
Fase 2. A una soluzione di B7-2 (1,0 g, 3,36 mmol) in MeOH (10 ml) è stato aggiunto NaBH<sub>4</sub> (640 mg, 16,8 mmol) a porzioni. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore finché nessun materiale iniziale è rimasto mediante LCMS. La soluzione è stata quindi diluita con acqua (50 ml) ed estratta con DCM (3 x 20 ml). Gli strati di DCM combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-50%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato B7-3 come un solido giallo pallido (0,75g, 75%). LC-MS (ESI) *m/z* 322,3 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Fase 3: A una soluzione di B7-3 (600 mg, 2,0 mmol) e tert-butil estere di acido {2-[4-fluoro-2-(1-idrossi-etil)-fenossi]-etil}-carbammico (450 mg, 2,0

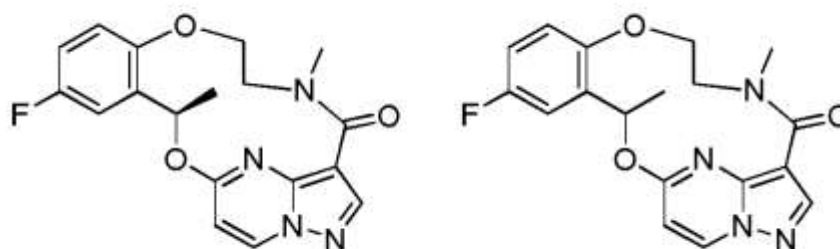
mmol) in THF secco (40,0 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  è stato aggiunto NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol) in porzione. La sospensione è stata agitata a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 4 ore e fatta riscaldare a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e agitata per 4 ore aggiuntive. La miscela è stata quindi messa nel congelatore a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la notte. LC-MS ha mostrato una buona conversione nel prodotto desiderato. La miscela è stata quindi temprata con una miscela di ghiaccio e 1N HCl ed estratta con EtOAc (3 x 20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrato e purificato due volte per ottenere il prodotto desiderato B7 come un solido giallo (240 mg, 25%):

B1-B7 sono stati preparati secondo il Metodo generale B e metodi descritti qui.

Esempio	Struttura	Nome	Dati analitici
B1		etil 5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etossi)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 488.3.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.92 (td, <i>J</i> = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
B2		etil 5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etossi)-5-fluorobenzil)(etil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 502.2 (M+H) <sup>+</sup> .
B3		etil 5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etossi)-5-fluorobenzil)(propil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 516.3 (M+H) <sup>+</sup> .
B4		etil 5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etossi)-5-fluorobenzil)(ciclopropil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 514.2 (M+H) <sup>+</sup> .
B5		etil 5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etossi)-5-fluorobenzil)(2-idrossietil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 518.3 (M+H) <sup>+</sup> .

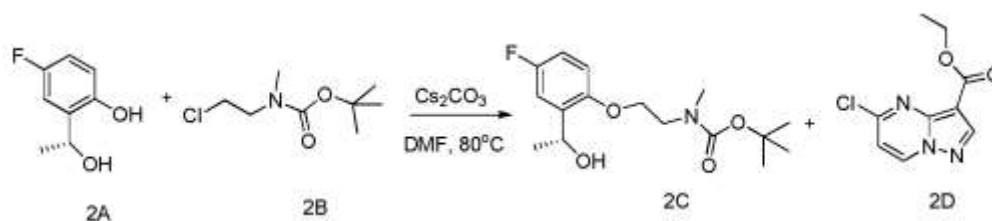
B6		etil 5-((6-(2-((tert-butossicarbonil)amino)etossi)-2-cloro-3-fluorobenzil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato	MS: 522.5 (M+H) <sup>+</sup> .
B7		etil 6-(1-(2-(2-((tert-butossicarbonil)amino)etossi)-5-fluorofenil)etossi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbossilato	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 511.6 (M+Na) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, Cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.68 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H).

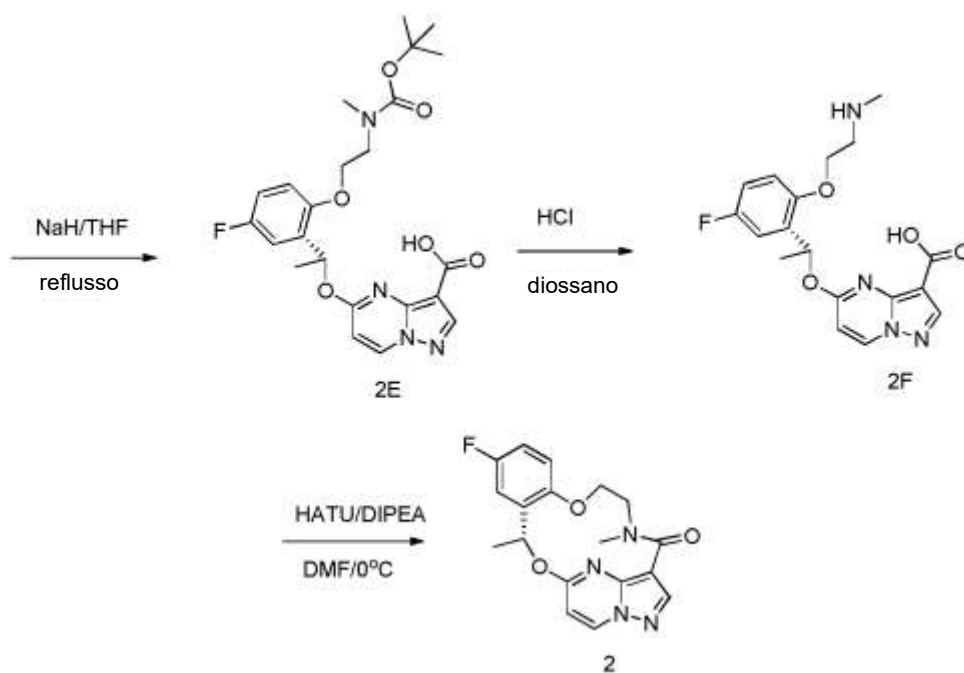
Esempi 2 e 2-1.



### Sintesi A:

Esempio 2 può essere preparato come mostrato nel seguente schema, partendo con materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:





Fase 1. A una miscela di composti 2A (1 equiv.) e 2B (1,2 equiv.) in DMF anidro (0,2 M) è aggiunto  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 equiv.) e la reazione è riscaldata in un bagno di olio a 80 °C sotto azoto durante la notte. La miscela è raffreddata, versata in acqua, ed estratta con EtOAc tre volte. Gli strati organici combinati sono lavati con acqua cinque volte, lavati con salamoia, ed essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dopo condensazione, il residuo è purificato su una colonna flash in eluizione con EtOAc/Esani per fornire composto 2C.

Fase 2. A una soluzione di composto 2C (1 equiv.) in THF anidro (0,2 M) è aggiunto NaH (1,2 equiv.). La miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Alla miscela è aggiunto composto 2D e la reazione è riscaldata a refluxo sotto azoto durante la notte. La reazione è raffreddata a temperatura ambiente e diluita con una porzione di acqua (1/3 di volume di THF) e NaOH (3 equiv.). La miscela è agitata e riscaldata a 70 °C per 2 ore o finché l'estere è completamente idrolizzato nell'acido corrispondente. Dopo raffreddamento, lo strato organico è separato e lo strato acquoso è neutralizzato in pH~5.

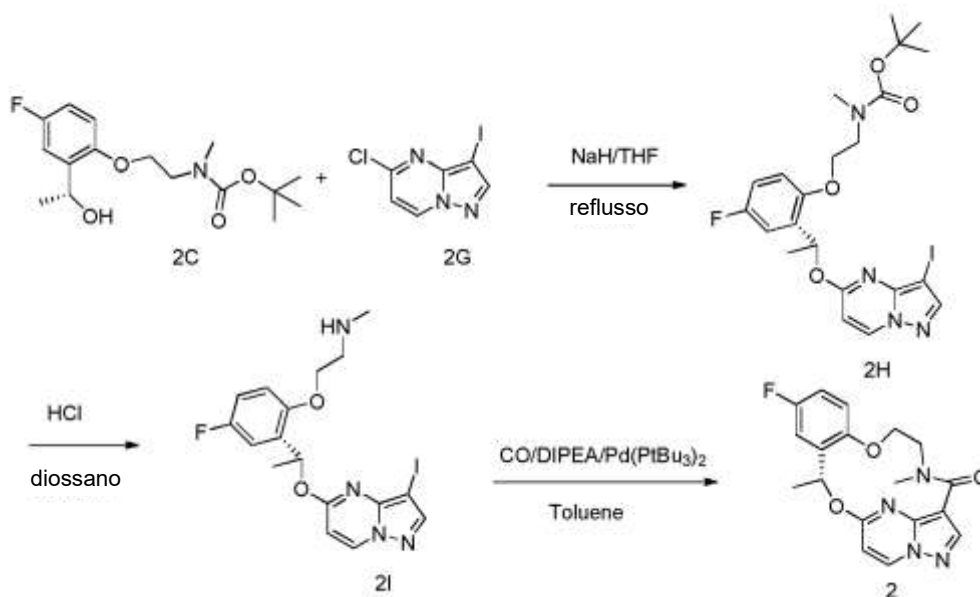
Il precipitato risultante è filtrato, lavato con acqua tre volte, ed essiccato sotto vuoto per fornire composto 2E, che è usato senza ulteriore purificazione.

Fase 3. A una soluzione di composto 2E (1 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 M) è aggiunto 4 M HCl/diossano (10 equiv.) e la miscela è agitata finché composto 2E è completamente convertito in composto 2F. La miscela è concentrata, e il residuo è purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa per fornire composto 2F.

Fase 4. Una soluzione di composto 2F (1 equiv.) e DIPEA (10 equiv.) in DMF (0,2 M) è aggiunta a gocce a una soluzione di HATU (1,4 equivalenti) in DMF (0,1 M) a 0 °C. Dopo che l'aggiunta è completa, la miscela è agitata a 0 °C per ulteriori 30 min. Acqua è aggiunta e la miscela è estratta con EtOAc tre volte. Gli strati organici combinati sono lavati con  $\text{NaHCO}_3$  saturo due volte, quindi con salamoia, essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrati. Il residuo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire Esempio 2.

#### Sintesi B:

Esempi 2 e 2-1 possono anche essere preparati secondo il seguente schema, usando materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:

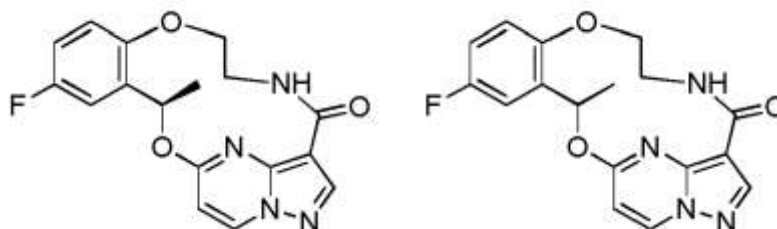


Fase 1. Composto 2C è fatto reagire con composto 2G sotto le condizioni descritte in Sintesi A, Fase 2, per fornire composto 2H.

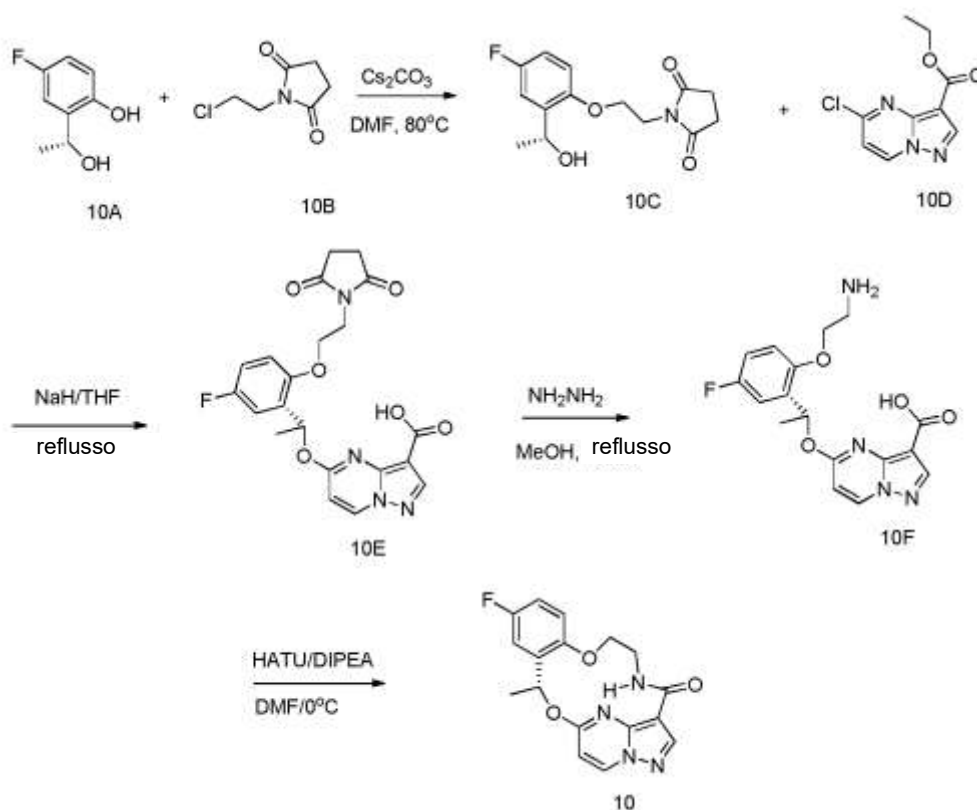
Fase 2. Composto 2H è convertito in composto 2I sotto le condizioni descritte in Sintesi A, Fase 3.

Fase 3. A una soluzione di composto 2I (1 equiv.) e DIPEA (2 equiv.) in toluene (0,01 M) è aggiunto Pd(P-tBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1 equiv.). La miscela di reazione è riscaldata a 100 °C sotto CO 4 bar durante la notte, e quindi concentrata. Il residuo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire Esempio 2.

Esempi 10 e 10-1.



Esempi 10 e 10-1 possono essere preparati come mostrato nel seguente schema usando materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:



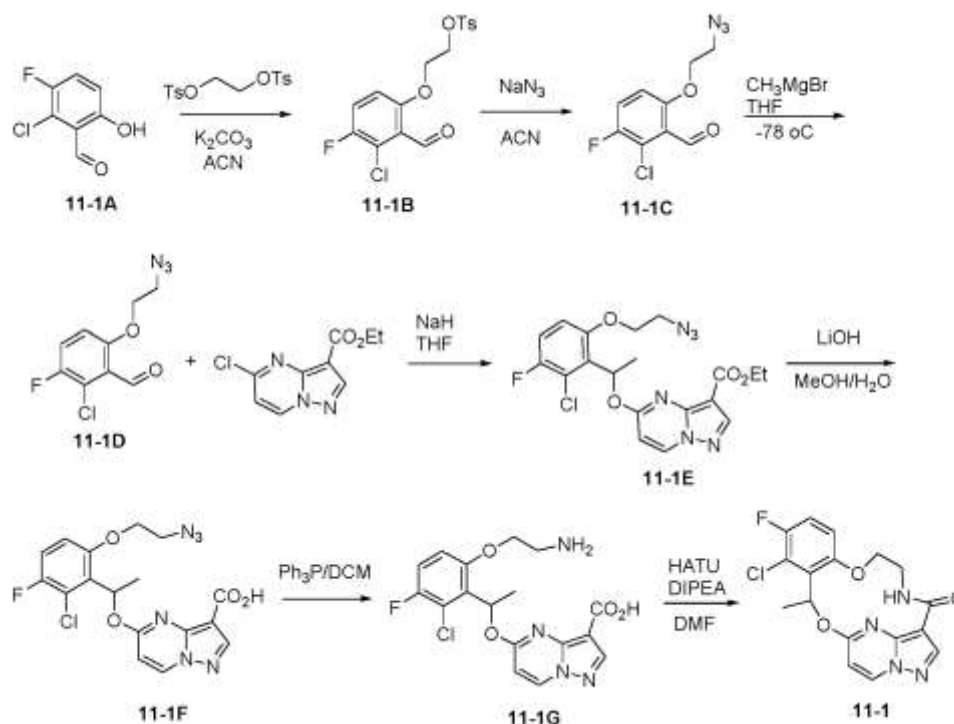
Fase 1. Composto 10C è preparato da composti 10A e 10B usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi A, Fase 1.

Fase 2. Composto 10E è preparato da composti 10C e 10D usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi A, Fase 2.

Fase 3. Una miscela di composto 10E (1 equiv.) e  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  (10 equiv.) in metanolo (0,2 M) è riscaldata a refluxo finché composto 10E è completamente convertito in composto 10F. La miscela è concentrata e il residuo è purificato in una HPLC preparativa in fase inversa per fornire composto 10F.

Fase 4. Composto 10F è convertito in Esempio 10 secondo il Metodo descritto per Esempio 2, Sintesi A, Fase 4.

#### Esempio 11-1



Fase 1: A una soluzione di 2-cloro-3-fluoro-6-idrossi-benzaldeide (175 mg, 1,0 mmol), bis-tos etilen glicole (740 mg, 2,0 mmol) in ACN (5 ml),  $K_2CO_3$  (276 mg, 2,0 mmol) e KI (2 mg) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  per 24 ore. Il solido è stato filtrato e il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere il prodotto desiderato 11-1B come un solido bianco. Il materiale è stato usato direttamente nella fase successiva.

Fase 2: A una soluzione di 11-1B (373 mg, 1 mmol) in ACN (5 ml),  $NaN_3$  (650 mg, 10 mmol) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  per 24 ore. Il solido è stato filtrato e il residuo è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 11-1C come un solido bianco (200 mg, 82%).  $^1H$  NMR (500 MHz, cloroformio-d)  $\delta$  10,49 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 9,2, 8,2$  Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J = 9,2, 3,7$  Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J = 5,4, 4,5$  Hz, 2H), 3,67 (dd,  $J = 5,4, 4,5$  Hz, 2H).

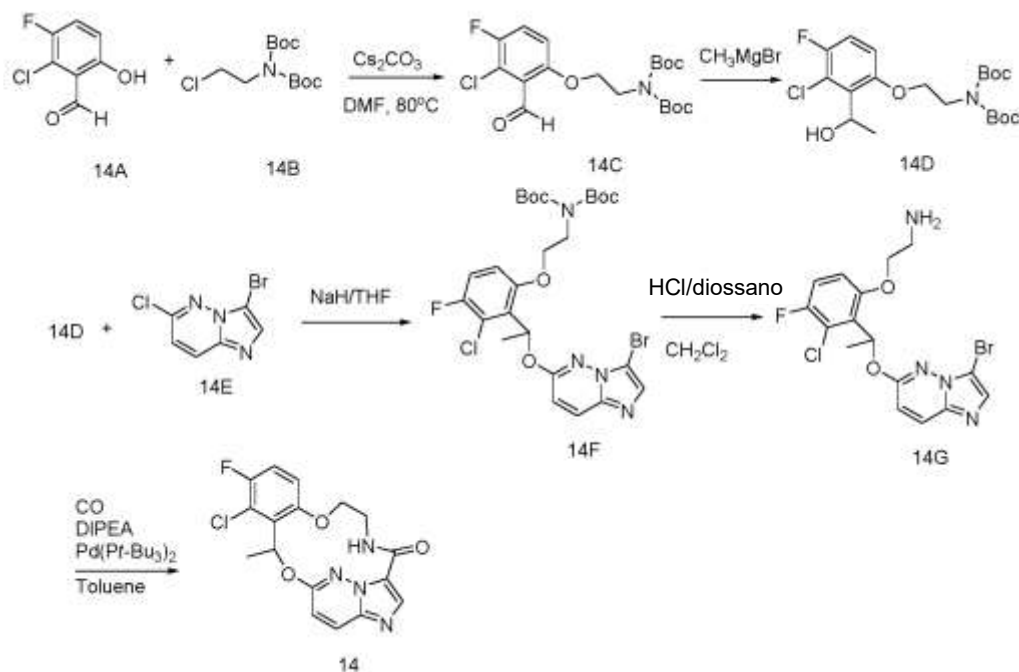
Fase 3: A una soluzione di 11-1C (100 mg, 0,41 mmol) in THF anidro (5 ml) a -78 °C, metil magnesio bromuro (1N in Et<sub>2</sub>O, 0,82 ml, 0,82 mmol) è stato aggiunto. La miscela è stata fatta riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 2 ore finché TLC mostra nessun materiale iniziale presente. La soluzione è stata quindi raffreddata a 0 °C e temprata con NH<sub>4</sub>OAc aq. sat. ed estratta con EtOAc (20 ml x 3). L'organico combinato è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato. Il residuo 11-1D è stato usato direttamente nella fase successiva. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 6,97 (dd, *J* = 9,2, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 5,27 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Fase 4: A una soluzione di etil estere di acido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossilico (100 mg, 0,44 mmol) e 11-1D (110 mg, 0,41 mmol) in THF anidro (5,0 ml) a -78 °C, NaH (60%, 17 mg, 0,44 mmol) è stato aggiunto. La miscela è stata fatta riscaldare a RT e agitata per 8 ore finché una buona quantità di prodotto desiderato è stata formata. La miscela è stata quindi diluita con acqua/ghiaccio ed estratta con DCM (3x20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice per ottenere 11-1E come un liquido giallo (20 mg, 0,045 mmol, 6%), che è usato direttamente nella fase successiva.

Fase 5: A una soluzione di 11-1E (20 mg, 0,045 mmol) in MeOH (1ml), LiOH (16 mg, 0,38 mmol) è stato aggiunto, seguito da 1ml di H<sub>2</sub>O. La miscela è stata fatta agitare a 60 °C per 4 ore finché LCMS e TLC mostrano che la reazione è stata completata. La soluzione è stata raffreddata a RT, parzialmente concentrata e acidificata mediante 1N HCl fino a pH 2-3. La miscela acquosa è



Esempi 14 e 14-1 possono essere preparati secondo il seguente schema usando materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:



Fase 1. A una miscela di composti 14A (1 equiv.) e 14B (1,2 equiv.) in DMF anidro (0,2 M) è aggiunto  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,5 equiv.) e la reazione è riscaldata in un bagno di olio a  $80^\circ\text{C}$  sotto azoto durante la notte. La miscela è raffreddata, versata in acqua, ed estratta con EtOAc tre volte. Gli strati organici combinati sono lavati con acqua cinque volte, lavati con salamoia, ed essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dopo condensazione, il residuo è purificato su una colonna flash di gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 14C.

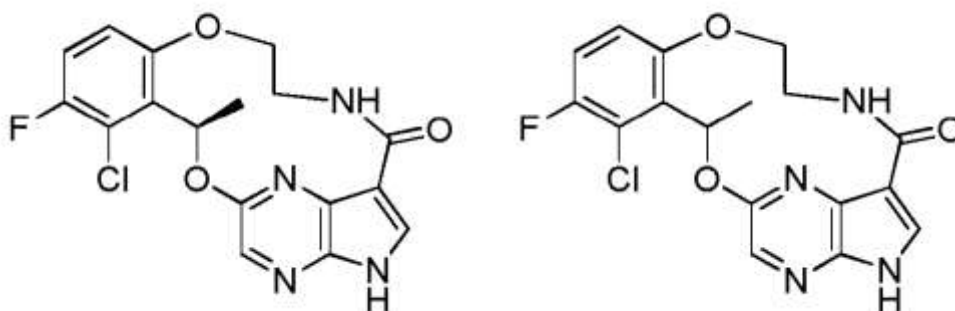
Fase 2. A una soluzione raffreddata ( $-78^\circ\text{C}$ ) di 14C (1 equiv.) in THF anidro (0,2 M) è aggiunto  $\text{MeMgBr}$  (3 equiv, 3 M in dietil etere). La reazione è agitata per 2 ore da  $-78^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$ , e temprata con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acquoso saturo, e quindi estratta con EtOAc (2x). Gli organici sono essiccati su  $\text{MgSO}_4$ , filtrati e concentrati. Questo residuo è purificato mediante una cromatografia su colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per ottenere 14D.

Fase 3. A una soluzione di composto 14D (1 equiv.) in THF anidro (0,2 M) è aggiunto NaH (1,2 equiv.). La miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Alla miscela è aggiunto 14E e la reazione è riscaldata a refluxo sotto azoto durante la notte. La reazione è raffreddata a temperatura ambiente, e quindi versata in acqua. Il prodotto è estratto con EtOAc tre volte. Gli organici combinati sono lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrati. Il residuo è purificato con una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire il prodotto 14F.

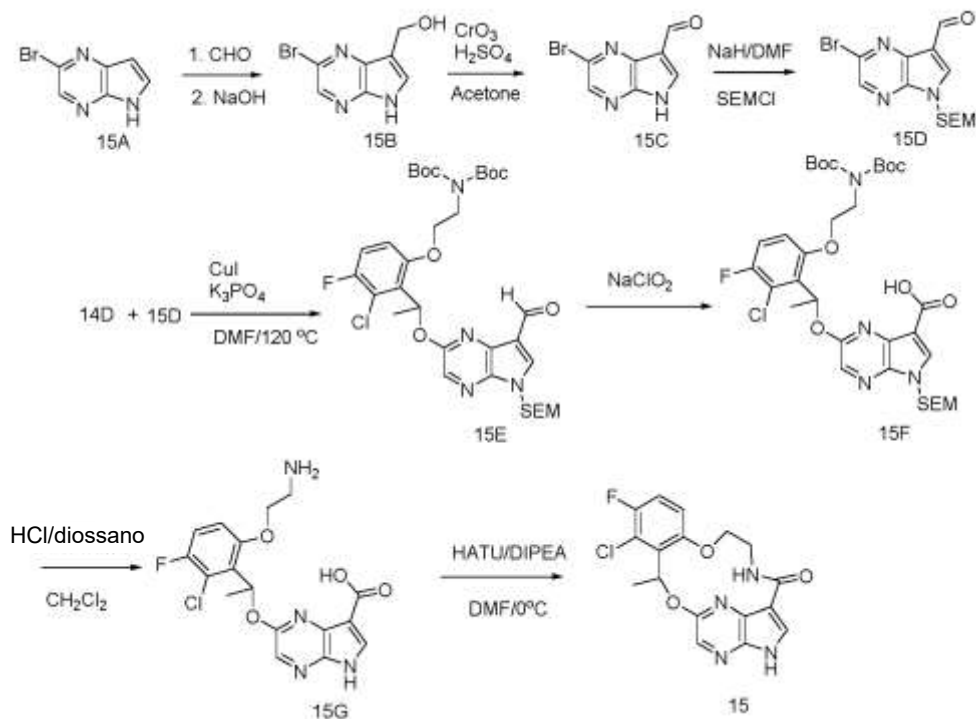
Fase 4. A una soluzione di composto 14F (1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 M) è aggiunto 4 M HCl/diossano (10 equiv.) e la miscela è agitata finché tutto 14F è convertito in 14G. Dopo la concentrazione, il residuo è purificato in una HPLC preparativa in fase inversa per fornire 14G.

Fase 5. A una soluzione di 14G (1 equiv.) e DIPEA (2 equiv.) in toluene (0,01 M) è aggiunto Pd(P-t-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1 equiv.). La miscela di reazione è riscaldata a 100 °C sotto CO 4 bar durante la notte, e quindi concentrata. Il residuo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 14.

Esempi 15 e 15-1.



Esempi 15 e 15-1 possono essere preparati secondo il seguente schema usando materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:



Fase 1. A una sospensione di 15A (1,0 equiv.) in THF (0,15 M) è aggiunta una soluzione di 2,0 M NaOH acquoso (3 equiv.). La miscela di reazione omogenea è agitata durante la notte, e quindi gli organici sono rimossi sotto pressione ridotta. Il residuo acquoso è portato a pH~4 con 1,0 M acquoso HCl. Il precipitato risultante è raccolto mediante filtrazione e sciacquato con  $\text{H}_2\text{O}$  per ottenere un solido di 15B. Il filtrato è estratto con EtOAc (2x), e gli organici sono concentrati sotto pressione ridotta per fornire una porzione aggiuntiva di 15B.

Fase 2. Una soluzione stock di reagente di Jones (2,67 M) è preparata aggiungendo attentamente concentrato  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,3 ml) a  $\text{CrO}_3$  (2,67 g) e quindi diluendo a 10 ml con  $\text{H}_2\text{O}$ . A una sospensione di 15B (1,0 equiv.) in acetone (0,067 M) è lentamente aggiunto reagente di Jones (1,2 equiv.). La miscela di reazione è agitata per 15 min e quindi temprata con i-PrOH e filtrata attraverso

un cuscinetto di terra diatomacea, crescente con acetone. Il filtrato è concentrato per fornire 15C che è usato senza ulteriore purificazione.

Fase 4. A una soluzione di 15C (1,0 equiv.) in DMF (0,40 M) a 0 °C è aggiunto NaH (60% in olio minerale, 1,5 equiv.). La miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 30 min e quindi raffreddata nuovamente a 0 °C, e 2-(trimetilsilil)etossimetil cloruro (4,3 ml, 1,2 equiv.) è lentamente aggiunto. La miscela di reazione è riscaldata a temperatura ambiente, agitata per 1 ora, e quindi temprata con H<sub>2</sub>O ed estratta con EtOAc (3x). Gli organici combinati sono lavati con H<sub>2</sub>O (3x) e salamoia, e quindi essiccati su MgSO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è purificato mediante una cromatografia flash su gel di silice in eluizione con 20-30% di EtOAc/Esani per fornire 15D.

Fase 5. A una miscela di reazione di 14D (1,0 equiv.), rame(I) ioduro (0,05 equiv.), 8-idrossichinolina (0,1 equiv.), e potassio fosfato tribasico (2,0 equiv.) in DMF (0,2 M) in atmosfera di azoto è aggiunto 15D (1,2 equiv.) e la miscela di reazione è riscaldata a 120 °C per 24 ore. La miscela di reazione è raffreddata a temperatura ambiente e quindi diluita con EtOAc. La miscela è filtrata attraverso un cuscinetto di terra diatomacea e il filtrato è evaporato sotto vuoto. Il residuo grezzo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 15E.

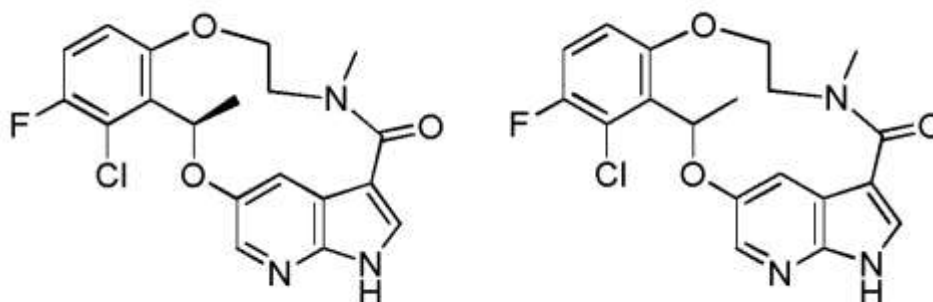
Fase 6. Una sospensione di 0 °C di 15E (1,0 equiv.) in 1,4-diossano (0,062 M) e acqua (1/3 di THF) è trattata con acido solfamico (6,0 equiv.). Una soluzione di sodio cloruro (1,3 equiv.) e potassio diidrogeno fosfato (12 equiv.) in acqua (1,2 M) è aggiunta tramite imbuto a gocce per 20 min. Dopo che l'aggiunta è completa, il bagno di ghiaccio è rimosso e la miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 3 ore. THF è aggiunto, e la miscela di reazione

è agitata a temperatura ambiente per 3 ore aggiuntive. La miscela di reazione è diluita con acqua ed estratta con EtOAc (2x). Gli strati organici combinati sono lavati con acqua e salamoia e quindi essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrati, e concentrati. Il residuo è triturato con etil acetato/Esani per ottenere 15F.

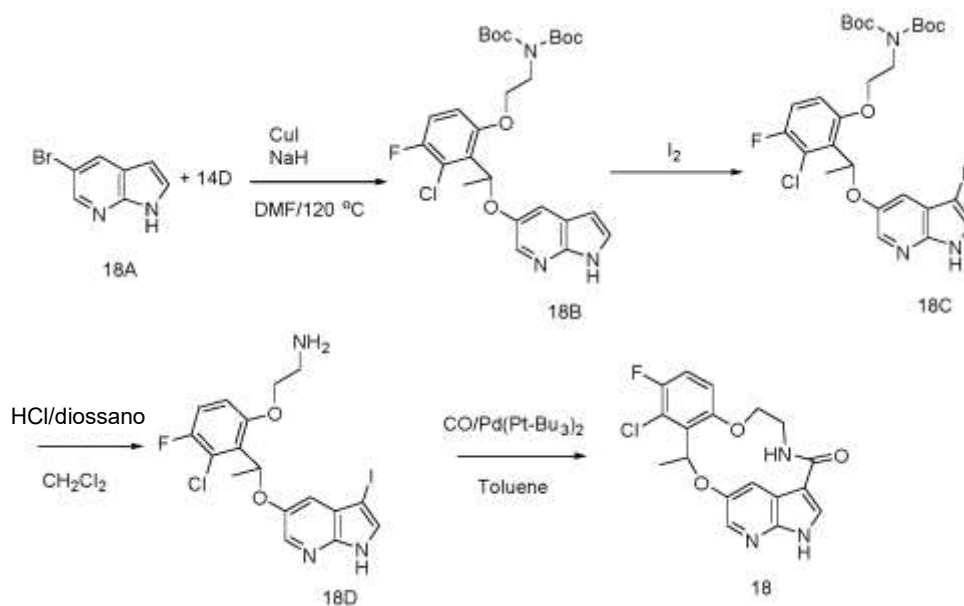
Fase 7. A una soluzione di composto 15F (1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 M) è aggiunto 4 M HCl/diossano (10 equiv.) e la miscela è agitata finché tutto 15F è convertito in 15G. Dopo la concentrazione, il residuo è purificato in una HPLC preparativa in fase inversa per fornire 15G.

Fase 8. Una soluzione di composto 15G (1 equiv.) e DIPEA (10 equiv.) in DMF (0,2 M) è aggiunta a gocce a una soluzione di HATU (1,4 equiv.) in DMF (0,1 M) a 0 °C. Dopo il completamento dell'aggiunta, la miscela è agitata a 0 °C per ulteriori 30 min. Acqua è aggiunta e la miscela è estratta con EtOAc tre volte. Gli organici combinati sono lavati con NaHCO<sub>3</sub> saturo due volte, salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ed evaporati. Il residuo è purificato con una colonna su gel di silice eluita con EtOAc/Esani per fornire 15.

Esempi 18 e 18-1.



Esempi 18 e 18-1 possono essere preparati secondo il seguente schema usando materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:



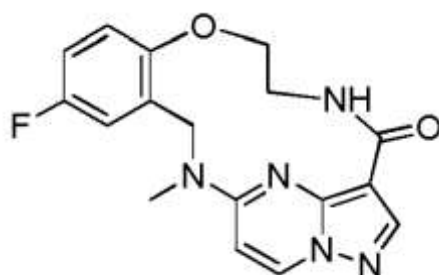
Fase 1. A una miscela di reazione di 14D (1,0 equiv.), 18A (1,2 equiv.), e rame(I) ioduro (0,05 equiv.) in DMF (0,2 M) in atmosfera di azoto è aggiunto NaH (3,0 equiv.). La miscela di reazione è riscaldata a 120 °C per 24 ore, e quindi è raffreddata a temperatura ambiente e diluita con EtOAc. La miscela è filtrata attraverso un cuscinetto di terra diatomacea e il filtrato è evaporato sotto vuoto. Il residuo grezzo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 18B.

Fase 2. A una miscela di reazione di 18B (1,0 equiv.) in DMF (0,2 M) sono aggiunti KOH (2 equiv.) e I<sub>2</sub> (1,1 equiv.). La miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 1 ora, e quindi temprata con NaHSO<sub>3</sub> ed estratta con EtOAc. Gli organici combinati sono lavati con NaHCO<sub>3</sub> saturo due volte, salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ed evaporati. Il residuo è purificato con una colonna su gel di silice eluita con EtOAc/Esani per fornire 18C.

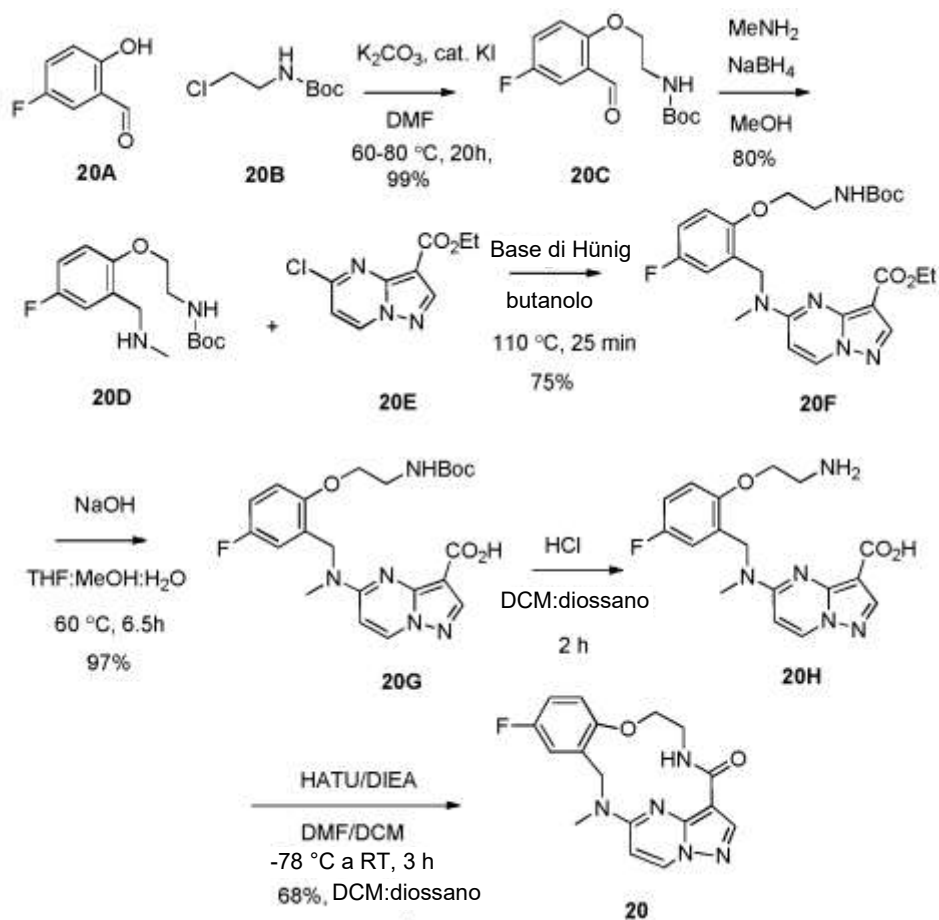
Fase 3. A una soluzione di composto 18C (1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 M) è aggiunto 4 M HCl/diossano (10 equiv.) e la miscela è agitata finché tutto 18C è convertito in 18D. Dopo la concentrazione, il residuo è purificato in una HPLC preparativa in fase inversa per fornire 18D.

Fase 4. A una soluzione di 18D (1 equiv.) e DIPEA (2 equiv.) in toluene (0,01 M) è aggiunto  $\text{Pd}(\text{P-t-Bu}_3)_2$  (1 equiv.). La miscela di reazione è riscaldata a 100 °C sotto CO 4 bar durante la notte, e quindi concentrata. Il residuo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 18.

### Esempio 20.



Esempio 20 è stato preparato secondo il seguente schema:



Fase 1. tert-Butil (2-(4-fluoro-2-formilfenossi)etil)carbamato (20C). Una soluzione di aldeide 20A (1,5 g, 11 mmol), cloruro 20B (2,1 g, 12 mmol), potassio carbonato (7,4 g, 54 mmol) e potassio ioduro (36 mg, 0,2 mmol) in DMF (11 ml) è stata riscaldata a 60 °C e agitata per 15 ore. Cloruro aggiuntivo 20B (1,0 g, 6 mmol) e ulteriore riscaldamento a 80 °C per 5 ore hanno completato la reazione. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita mediante aggiunta di acqua (250 ml). La miscela è stata estratta con etil acetato (3 x 300 ml) e gli estratti combinati sono stati lavati con acqua (200 ml) e salamoia (100 ml), essiccati con sodio solfato, e concentrati sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice, 0-20% di etil acetato in esano) ha fornito 20C (3,0 g, 99%) come un olio viscoso. LRESIMS  $m/z$  306,1  $[M+Na]^+$ , calc. per  $C_{14}H_{18}F_1N_1Na_1O_4$  306,1.

Fase 2. tert-Butil (2-(4-fluoro-2-((metilammino)metil)fenossi)etil)carbamato (20D). Aldeide 20C (2,5 g, 8,8 mmol) e metilammina (0,69 g, 22 mmol) in metanolo (88 ml) sono state riscaldate a 60 °C e agitate per 1 ora. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e sodio boroidruro (,33 g, 8,8 mmol) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata per 30 minuti, quindi temprata mediante aggiunta di acqua (200 ml). La miscela è stata estratta con diclorometano (4 x 100 ml) e gli estratti combinati essiccati con salamoia (50 ml), sodio solfato e concentrati sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice, 0-100% di (10% di metanolo in etil acetato) in esano) ha fornito il composto di titolazione (2,1 g, 80%) come un gel. LRESIMS  $m/z$  299,2  $[M+H]^+$ , calc. per  $C_{15}H_{24}F_1N_2O_3$  299,2.

Fase 3. Etil 5-((2-(2-((tert-butossicarbonil)ammino)etossi)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilato (20F). Ammina

20D (2,1 g, 7,0 mmol), estere 20E (1,59 g, 7,0 mmol) e base di Hünig (7,0 ml, 5,2 g, 40 mmol) in butanolo (17 ml) sono stati riscaldati a 110 °C per 25 minuti. La reazione è stata raffreddata e diluita con acqua (250 ml). La miscela è stata estratta con diclorometano (4 x 100 ml) e gli estratti combinati essiccati con sodio solfato. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice, 20-100% di etil acetato in esano) ha fornito il composto di titolazione (2,1 g, 75%) come un solido. LRESIMS  $m/z$  488,3  $[M+H]^+$ , calc. per  $C_{24}H_{31}F_1N_5O_5$  488,2.

Fase 4. Acido 5-((2-(2-((tert-butossicarbonil)ammino)etossi)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (20G). Sodio idrossido (40 ml, 2 M in acqua) è stato aggiunto a una soluzione agitata di estere 20F (2,1 g, 4,3 mmol) in tetraidrofurano:metanolo (3:2, 100 ml) a temperatura ambiente. La reazione è stata riscaldata a 60 °C e agitata per 6,5 ore. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e acidificata con acido cloridrico (45 ml, 2 M in acqua), quindi diluita con acqua (100 ml). La miscela è stata estratta con etil acetato (4 x 150 ml) e gli estratti combinati essiccati con salamoia (50 ml) e sodio solfato. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta per fornire il composto di titolazione (1,92 g, 97%) come un solido. LRESIMS  $m/z$  460,2  $[M+H]^+$ , calc. per  $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$  460,2.

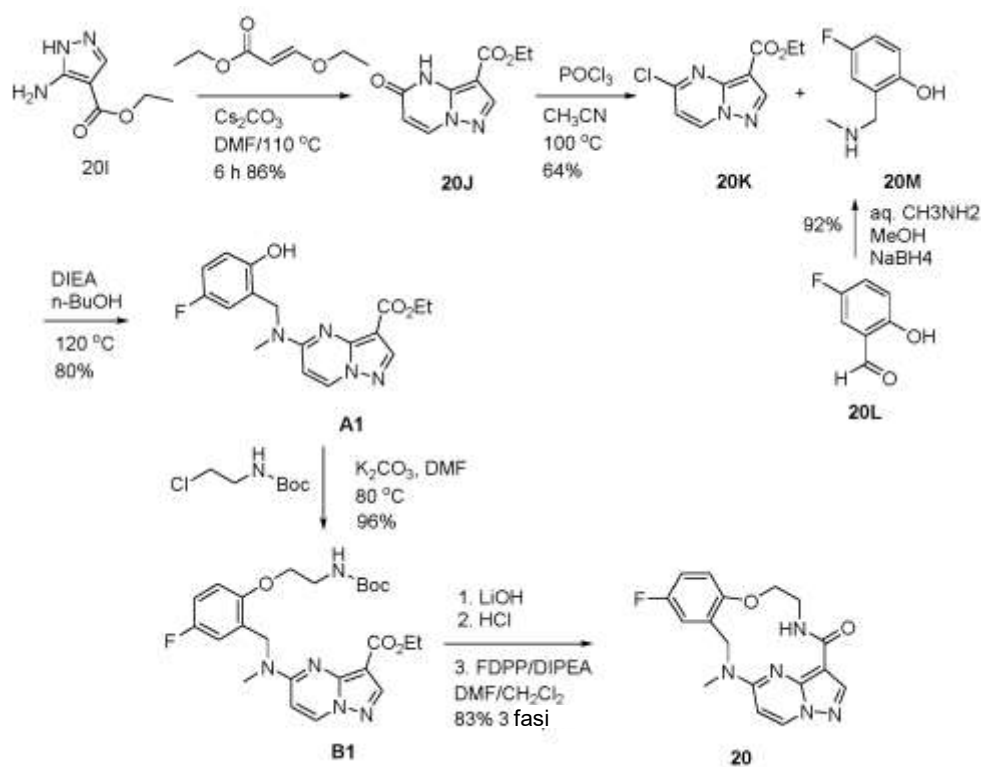
Fase 5. Acido 5-((2-(2-amminoetossi)-5-fluorobenzil)(metil)ammino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (20H). Acido cloridrico (5 ml, 4M in diossano) è stato aggiunto a una soluzione agitata di acido carbossilico 20G (1,92 g, 4,2 mmol) in diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La reazione è stata

agitata per 2 ore, quindi concentrata sotto pressione ridotta per fornire il composto di titolazione come un solido. LRESIMS  $m/z$  360,2  $[M+H]^+$ , calc. per  $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$  360,2.

Fase 6. In un'atmosfera di argon, HATU (1,67 g, 4,4 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata di acido carbossilico 20H (1,50 g, 4,2 mmol) e base di Hünig (7,28 ml, 5,40 g, 41,8 mmol) in DMF:diclorometano (5:1, 60 ml) a -78 °C. La reazione è stata lentamente riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 3 ore, quindi temprata in acqua (300 ml). La miscela è stata estratta con etil acetato (3 x 100 ml), quindi diclorometano (2 x 100 ml) e gli estratti combinati essiccati con salamoia (50 ml) e sodio solfato. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice, 1-4% di metanolo in diclorometano) seguita da ricristallizzazione da etil acetato/metanolo ha fornito Esempio 20 (0,98 g, 68%, 2 fasi) come un solido. LRESIMS  $m/z$  342,2  $[M+H]^+$ , calc. per  $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$  342,1;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,43 (dd,  $J = 6,9, 2,7$  Hz, 1 H), 8,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,72 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 5,64 (dd,  $J = 14,9, 1,5$  Hz, 1 H), 4,48 (dt,  $J = 10,2, 4,3$  Hz, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 3,81-3,87 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,38-3,46 (m, 1 H).

#### Sintesi alternativa di Esempio 20:

Esempio 20 è stato anche preparato mediante la seguente via alternativa:



Fase 1. Etil 5-osso-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossilato (20J). A una miscela di 20I (150,00 g, 1,08 mmol) ed etil (*E*)-3-etossiprop-2-enoato (292,16 g, 2,03 molo) in DMF (3,2 L) è stato aggiunto Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (656,77 g, 2,02 molo) in una porzione a 20 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 110 °C per 6 ore. La miscela è stata raffreddata a 20 °C e filtrata attraverso un cuscinetto di terra diatomacea. The focaccia di filtrazione è stata lavata con etil acetato (3x30 ml). Il filtrato è stato aggiunto a H<sub>2</sub>O (2 L) e acidificato con HOAc a pH=4. Il precipitato risultante è stato filtrato per ottenere 20J (173,00 g, 834,98 mmol, 86,36% di resa) come un solido bianco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 4,27 (q, *J*=7,11 Hz, 2H), 1,28 (t, *J*=7,09 Hz, 3H).

Fase 2. 5-Cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossilato (20K). A una miscela di 20J (158,00 g, 762,59 mmol) in MeCN (1,6 L) è stato aggiunto POCl<sub>3</sub> (584,64 g, 3,81 molo) a 20 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 100 °C per 2

ore. La miscela è stata raffreddata a 20 °C e versata in ghiaccio-acqua (5000 ml) a porzioni a 0 °C e agitata per 20 min. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato per ottenere 20K (110,00 g, 487,52 mmol, 63,93% di resa) come un solido bianco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (d, *J*=7,28 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=7,15 Hz, 1H), 4,31 (q, *J*=7,15 Hz, 2H), 1,32 (t, *J*=7,09 Hz, 3H).

Fase 3. 4-Fluoro-2-metilamminometil-fenolo (20M). A una soluzione di 20 L (5,00 g, 35,69 mmol, 1,00 eq.) in MeOH (50,00 ml) è stata aggiunta metanamina acquosa (8,8 ml, 71,38 mmol, 25%, 2,00 eq) in una porzione a 25 °C sotto N<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a 25 °C per 3 ore, quindi NaBH<sub>4</sub> (2,70 g, 71,38 mmol, 2,00 eq) è stato aggiunto a porzioni. E la miscela è stata agitata a 25 °C per altre 9 ore. TLC ha mostrato che la reazione è stata completata. La miscela è stata concentrata in pressione ridotta a 45 °C. Il residuo è stato versato in acqua (50 ml). La fase acquosa è stata estratta con diclorometano (3 x 200 ml) e la fase organica combinata è stata lavata con salamoia (200 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto per ottenere 20M (5,10 g, 32,87 mmol, 92,09% di resa) come un solido incolore. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (dt, *J*=3,0, 8,7 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Fase 4. Etil estere di acido 5-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (A1). A una sospensione di 20M (33,70 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) e 20K (49,00 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) in n-BuOH (740,00 ml), DIPEA (159,98 g, 1,24 molo, 5,70 eq.) è stata aggiunta. La miscela di reazione è stata agitata a 120 °C per 2 ore sotto azoto. TLC ha mostrato completamento di reazione. La soluzione è stata raffreddata a 25 °C, e quindi il solvente rimosso. Il residuo è stato diluito con acqua (500 ml) ed estratto con diclo-

rometano (3 x 500 ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato triturato mediante EtOAc(100 ml) per fornire A1 (60,00 g, 174,25 mmol, 80,24% di resa) come un solido bianco. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 9,71 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Fase 5. Etil estere di acido 5-{[2-(2-tert-Butossicarbonilammino-etossi)-5-fluoro-benzil]-metil-ammino}-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossilico (B1). A una soluzione di A1 (102,85g, 298,6 mmol, 1 eq.), tert-butil estere di acido (2-cloro-etil)-carbammico (56,33 g, 313,5 mmol, 1,05 eq.) in DMF (854 ml) sono stati aggiunti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (206,41 g, 1493 mmol, 5,0 eq.). La miscela è stata riscaldata a 80 °C per 20 ore con ~85% di conversione del materiale iniziale nel prodotto mediante LC-MS. Porzioni aggiuntive di tert-butil estere di acido (2-cloro-etil)-carbammico (5,633 g, 31,35 mmol, 0,1 eq.) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,282 g, 298,6 mmol, 1 eq.) sono state aggiunte alla beuta di reazione. La reazione è stata fatta continuare a 80 °C per aggiuntive 21 ore. La miscela è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, temprata con acqua (1000 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 900 ml). Gli estratti organici combinati sono stati quindi lavati con acqua (3 x 700 ml) e salamoia (500 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrati. Il residuo risultante è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-70% per ottenere B1 come un solido bianco (128,74 g, 96,7% di resa). LC-MS (ESI) *m/z* 510,1 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 4,9 Hz,

2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,35 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

Fase 6. 11-Fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetraidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecin-4(5H)-one (20). A una soluzione di B1 (128,74 g, 264,07 mmol, 1 eq.) in metanolo (750 ml) e THF (250 ml) è stato aggiunto LiOH·H<sub>2</sub>O (55,40 g, 1320 mmol, 5,0 eq.) in H<sub>2</sub>O (250 ml). La soluzione chiara è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore. La reazione è stata neutralizzata a 0 °C con HCl aq. (2M, 250 ml) a pH<5, e quindi estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1X1000 ml, 3x500 ml). Gli organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), ed essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo filtrazione, evaporazione, ed essiccazione ad alto vuoto, un solido bianco è stato ottenuto (126,47 g, 275,25 mmol, 104% di resa). A una soluzione dell'acido (121,30 g, 264 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (996 ml) è stato aggiunto HCl in diossano (4 M, 204 ml) a 0 °C. Mantenere agitazione da 0 °C a temperatura ambiente per 27 ore finché il de-Boc era completo mediante LC-MS. Il solido bianco è stato filtrato, lavato con DCM (400 ml), ed essiccato ad alto vuoto per fornire un solido bianco del sale di ammina 3HCl (123,55 grammi) che è stato usato direttamente senza ulteriore purificazione. A una soluzione di DIPEA (169,4 g, 228 ml, 1310 mmol) in DMF (3,7 L) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 L) è stato aggiunto il sale di ammina HCl acido (22,92 g, 49,0 mmol, 1,00 eq.). Dopo che il sale solido si è disciolto completamente, pentafluorofenile difenilfosfinato (FDPP) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 M, 19,76 g, 51,44 mmol, 1,05 eq.) è stato aggiunto. L'accoppiamento si è completato in 30 minuti mediante LC-MS, e quindi le seconde porzioni del sale e FDPP sono state aggiunte seguendo la stessa procedura della prima porzione. L'aggiunta del sale seguita da FDPP è stata ripetuta ogni 30 minuti e monitorata mediante LC-MS per ogni ciclo dell'aggiunta. Un totale del

sale (123,55 g, 264 mmol, 1,00 eq) e FDPP (106,44 g, 277 mmol, 1,05 eq.) è stato aggiunto alla beuta di reazione a porzioni. La soluzione di reazione è stata concentrata a un volume di ~ 500 ml e un lotto di precipitato è stato formato. Il prodotto solido 20 è stato filtrato e lavato con DMF (50 ml x 3). Il filtrato è stato versato in acqua (2L) e prodotto aggiuntivo è stato precipitato. Il prodotto solido è stato filtrato e lavato con acqua (100 ml x 3). Il prodotto solido combinato è stato essiccato, e ri-dissolto in 10% di metanolo in diclorometano (1,5 L) e quindi etil acetato è stato aggiunto (1 L). La soluzione è stata condensata a ~ 500 ml e un lotto di solido bianco è stato formato. Dopo filtrazione ed essiccazione ad alto vuoto, un composto solido bianco 20 è stato ottenuto (74,58 g, 83% di resa).

#### Diffrazione dei raggi X da polveri (PXRD) di Esempio 20.

Un campione di Esempio 20, forma polimorfa cristallina 1, è stato trasferito in una piastra a sfondo zero per analisi PXRD. I dati PXRD sono stati ottenuti usando un diffrattometro a raggi X Bruker D8 secondo procedure consigliate dal produttore. Parametri per scansione: intervallo 2-teta: da 4,5 a 39,1 gradi; dimensione di fase: 0,02 gradi; tempo di fase: 1 secondo; tempo di analisi: 180 secondi.

I picchi di diffrazione sono tipicamente misurati con un errore di  $\pm 0,1$  gradi (2 $\theta$ ).

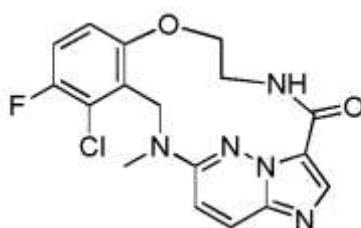
I risultati sono mostrati nella Fig. 1. I dati sono riassunti nella Tabella 1.

2- $\theta$ (gradi)	valore d	intensità di picco (conteggi)	intensità di picco (%)
10.68	9.611	31.15	5.2
11.96	8.586	19.11	2.9
15.26	6.737	20.92	4.4
19.64	5.244	27.57	6.4
21.94	4.701	452.41	100
23.96	4.309	91.85	18.2
26.82	3.857	10.92	2.2

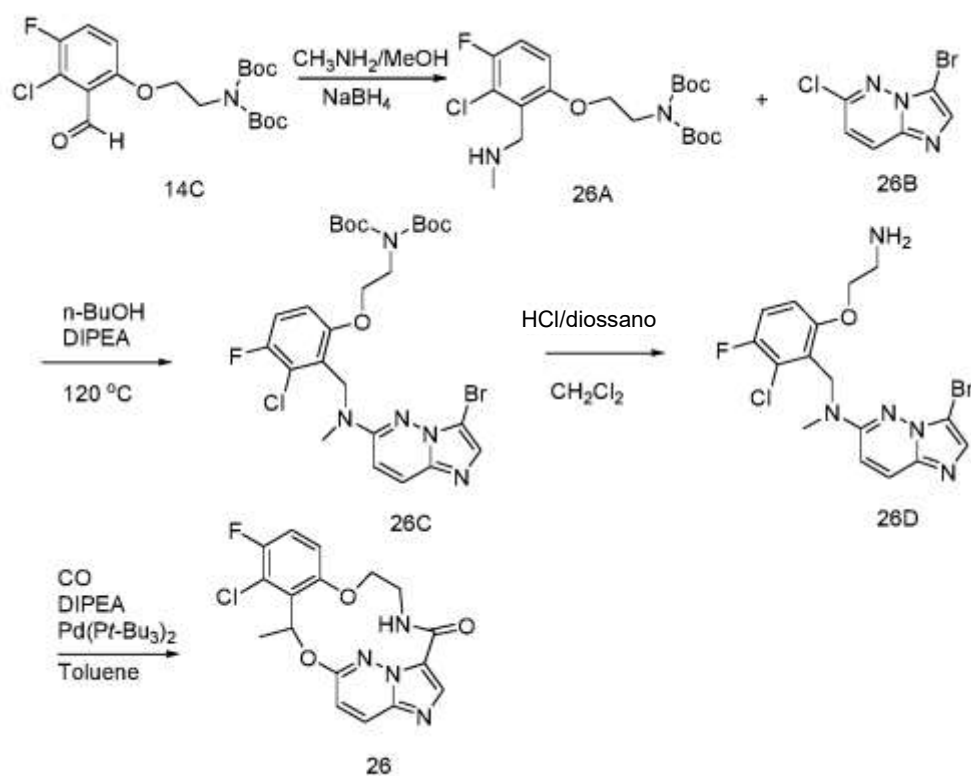
Calorimetria di scansione differenziale (DSC) di Esempio 20.

Misurazioni di DSC, mostrate nella Fig. 2, sono state eseguite usando un calorimetro di scansione differenziale Seiko Model SSC/5200. Un campione di 7,92 mg di Esempio 20, forma polimorfa cristallina 1, è stato equilibrato a 36 °C, e quindi incrementato a 380 °C a una velocità di 10 °C/min. Il campione di Esempio 20, forma polimorfa cristallina 1, ha mostrato a punto di fusione di 298,9 °C.

Esempio 26.



Esempio 26 può essere preparato secondo il seguente schema:



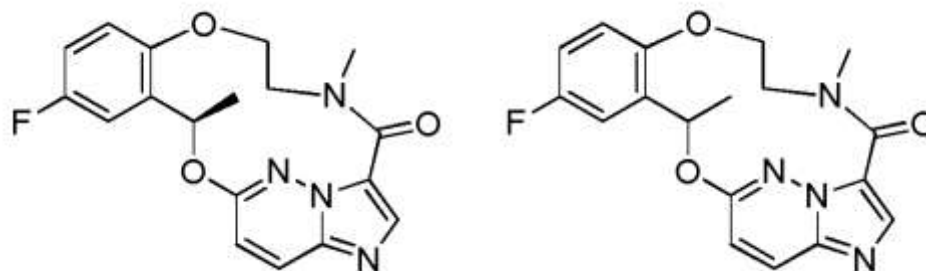
Fase 1. Titanio(IV) isopropossido (1,3 equiv.) è aggiunto a una soluzione di metilammina in metanolo commercialmente disponibile (2 M, 3 equiv.) seguito dall'aggiunta dell'aldeide iniziale 14C (1,0 equiv.). La miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente per 5 ore, dopodiché, sodio boroidruro (1,0 equiv.) è aggiunto e la miscela risultante è inoltre agitata per un altro periodo di 2 ore. La reazione è quindi temprata mediante l'aggiunta di acqua, il precipitato inorganico risultante è filtrato e lavato con EtOAc. Lo strato organico è separato e la parte acquosa è inoltre estratta con EtOAc (x2). Gli estratti combinati sono essiccati ( $K_2CO_3$ ) e concentrati *in vacuo* per fornire 26A.

Fase 2. Una miscela di composto 26A (1 equiv.) e DIPEA (2 equiv.) in n-BuOH (0,2 M) è riscaldata a 120 °C durante la notte, raffreddata a temperatura ambiente, e quindi concentrata. Il residuo è purificato con una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire il prodotto 26B.

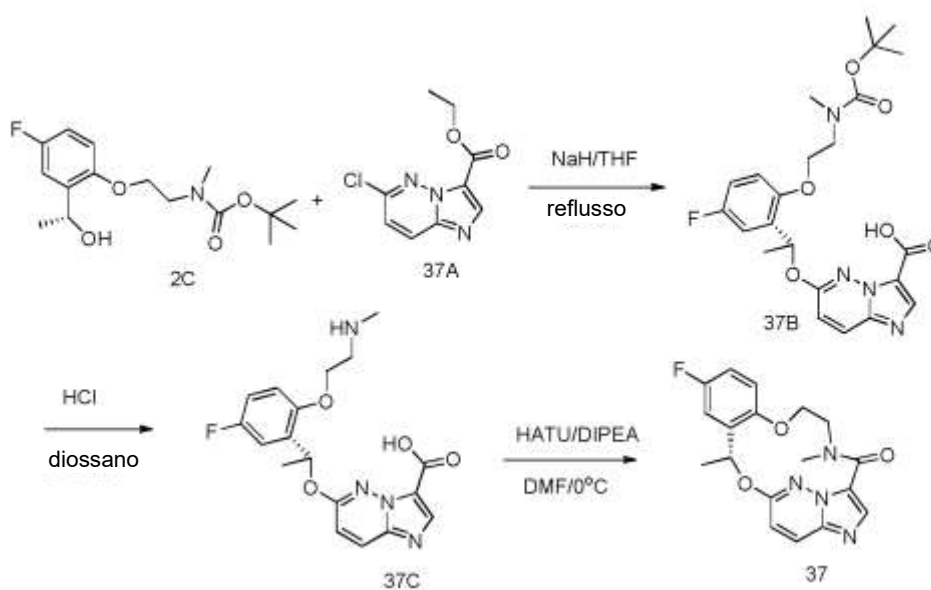
Fase 3. A una soluzione di composto 26B (1 equiv.) in  $CH_2Cl_2$  (0,2 M) è aggiunto 4 M HCl/diossano (10 equiv.) e la miscela è agitata finché tutto 26B è convertito in 26C. Dopo la concentrazione, il residuo è purificato in una HPLC preparativa in fase inversa per fornire 26C.

Fase 4. A una soluzione di 26C (1 equiv.) e DIPEA (2 equiv.) in toluene (0,01 M) è aggiunto  $Pd(P-t-Bu_3)_2$  (1 equiv.). La miscela di reazione è riscaldata a 100 °C sotto CO 4 bar durante la notte, e quindi concentrata. Il residuo è purificato su una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esani per fornire 26.

Esempi 37 e 37-1.



Esempi 37 e 37-1 possono essere preparati secondo il seguente schema da materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:

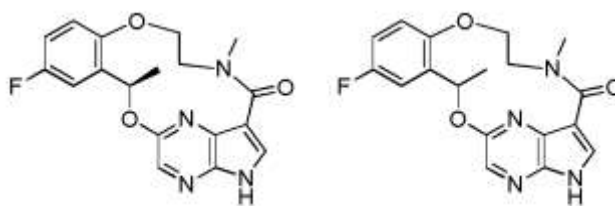


Fase 1. Composto 37B è preparato da composto 2C e composto 37A usando il Metodo descritto per Esempio 2, Sintesi A, Fase 2.

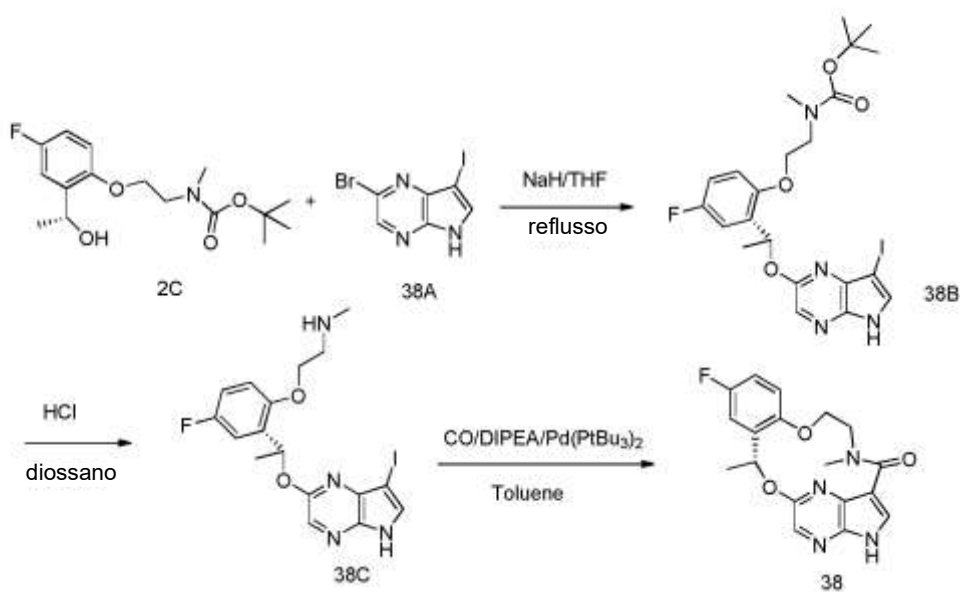
Fase 2. Composto 37C è preparato da composto 37B usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi A, Fase 3.

Fase 3. Esempio 37 è preparato da composto 37C usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi A, Fase 4.

Esempi 38 e 38-1.



Esempi 38 e 38-1 possono essere preparati secondo il seguente schema da materiali iniziali racemici o enantiomericamente arricchiti:

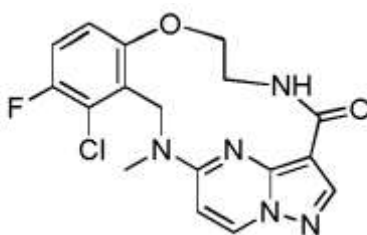


Fase 1. Composto 38B è preparato da composti 2C e 38A come descritto nell'Esempio 2, Sintesi A, Fase 2.

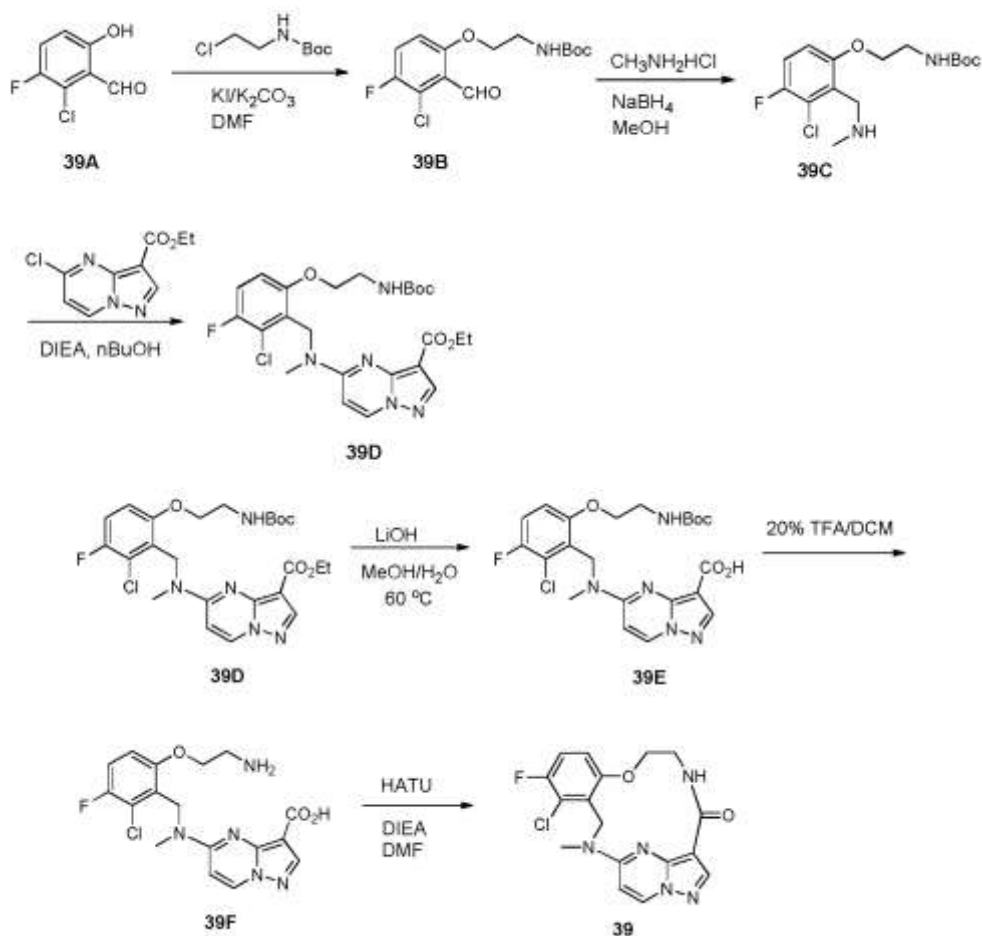
Fase 2. Composto 38C è preparato da composto 38B usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi A, Fase 3.

Fase 3. Esempio 38 è preparato da composto 38C usando il Metodo descritto in Esempio 2, Sintesi B, Fase 4.

### Esempio 39.



Esempio 39 è stato preparato secondo i seguenti schemi:



Fase 1. tert-Butil estere di acido 2-(3-cloro-4-fluoro-2-formil-fenossi)-etil]-carbammico (39B). A una soluzione di 2-cloro-3-fluoro-6-idrossi-benzaldeide (39A, 53 mg, 0,3 mmol) e tert-butil estere di acido (2-cloro-etil)-carbammico (135 mg, 0,75 mmol) in DMF (5 ml) sono stati aggiunti KI (2,0 mg, 0,012 mmol) e  $K_2CO_3$  (105 mg, 0,75 mmol). La miscela è stata sottoposta a microonde a 100 °C per 2 ore. La miscela è stata quindi diluita con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3x20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3x20 ml) e salamoia (20 ml), essiccati su  $Na_2SO_4$  e concentrati per ottenere 39B. Il residuo grezzo è stato usato direttamente nella fase successiva. LC-MS: (ESI)  $m/z$  340,3 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Fase 2. tert-Butil estere di acido {[2-(3-cloro-4-fluoro-2-metilammino-metil-fenossi)-etil]-carbammico (39C). A una soluzione di 39B (95,4 mg, 0,3 mmol) in MeOH (3 ml) è stato aggiunto metilammina idrocloruro (50,7 mg, 0,75 mmol). La miscela è stata agitata a 60 °C per 30 min. La soluzione è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente e NaBH<sub>4</sub> (11,1 mg, 0,3 mmol) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione è stata quindi diluita con acqua (50 ml) ed estratta con DCM (3 x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati per ottenere 39C. Il residuo grezzo è stato usato direttamente nella fase successiva. LC-MS: (ESI) *m/z* 333,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Fase 3. tert-Butil estere di acido 5-{{6-(2-tert-Butossicarbonilammino-etossi)-2-cloro-3-fluoro-benzil]-metil-ammino}-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (39D). A una soluzione di 20K (67,5 mg, 0,3 mmol) e 39C (99,9 mg, 0,3 mmol) in n-BuOH (2,0 ml) è stata aggiunta DIEA (1,0 ml). La miscela è stata riscaldata sotto microonde a 150 °C per 2 ore. La miscela è stata quindi diluita con acqua ed estratta con DCM (3x20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice per ottenere 17 come un liquido giallo. LC-MS: (ESI) *m/z* 522,5 (M+H)<sup>+</sup>.

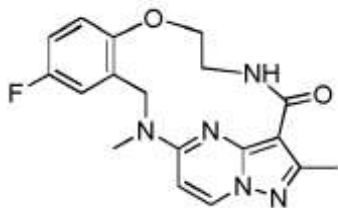
Fase 4. Acido 5-{{6-(2-tert-butossicarbonilammino-etossi)-2-cloro-3-fluoro-benzil]-metil-ammino}-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (39E). A una soluzione di 39D (40 mg, 0,0776 mmol) in MeOH (1ml) è stato aggiunto LiOH (16 mg, 0,38 mmol) e H<sub>2</sub>O (1 ml). La miscela è stata agitata a 60 °C per 4 ore. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, parzialmente concentrata e acidificata mediante HCl acquoso (1 N) fino a pH 2-3. La miscela

acquosa è stata estratta con DCM (3x10 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato per ottenere 39E. Il residuo grezzo è stato usato direttamente nella fase successiva. LC-MS: (ESI) *m/z* 494,3 (M+H)<sup>+</sup>.

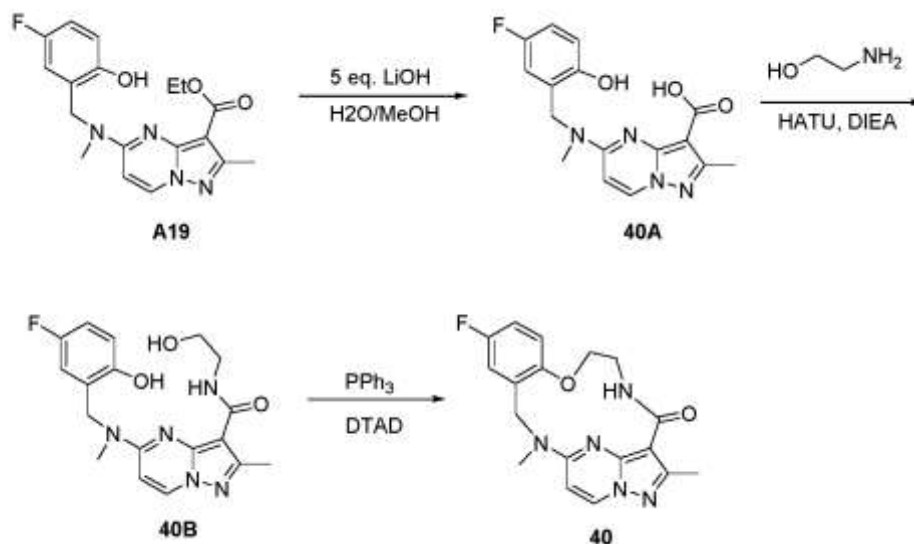
Fase 5. Acido 5-{{6-(2-ammino-etossi)-2-cloro-3-fluoro-benzil]-metilammino}-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (39F). A una soluzione di 39E (40 mg, 0,0776 mmol) in DCM (2 ml), TFA (0,4 ml) è stato aggiunto. La soluzione è stata agitata per 1 ora. Il solvente è stato rimosso sotto rotavap. Il residuo è stato re-disciolto con DCM e riconcentrato (3X) per ottenere 39F come un solido simile a schiuma. LC-MS: (ESI) *m/z* 393,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Fase 6. A una soluzione di 39F (36 mg, 0,078 mmol) in 10 ml di DCM è stata aggiunta DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol). La soluzione è stata raffreddata con bagno di ghiaccio secco/acetone e HATU (40,0 mg, 0,11 mmol) è stato aggiunto. La soluzione è stata fatta riscaldare a temperatura ambiente lentamente. La miscela è stata diluita con acqua (50 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 50 ml). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (3 x 50 ml) e salamoia (50 ml), essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante una colonna di silice (0-5% di MeOH/DCM) per ottenere Esempio 39 come un solido bianco (6,2 mg, 23,4%). LC-MS (ESI) *m/z* 376,5 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49-4,43(m, 1H), 4,31 (ddd, J = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,91 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).

Esempio 40.



Esempio 40 è stato preparato come mostrato nel seguente schema:



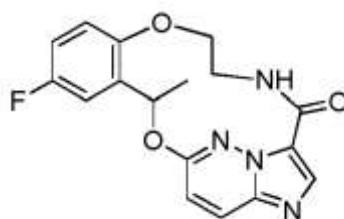
Fase 1. Acido 5-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (40B). A una soluzione di 19A (75 mg, 0,14 mmol) in MeOH (2 ml) è stato aggiunto LiOH (60 mg, 1,4 mmol) e H<sub>2</sub>O (2 ml). La miscela è stata agitata a 60 °C per 4 ore. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, parzialmente concentrata e acidificata mediante HCl acquoso (1 N) fino a pH 2-3. La sospensione risultante è stata estratta con EtOAc (3 x 20ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato per ottenere 40A. LC-MS (ESI) *m/z* 331,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Fase 2. Acido 5-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (2-idrossi-etil)-ammide (40B). A una soluzione di 40A (140 mg, 0,42 mmol) e 2-ammino-etanolo (244 mg, 4 mmol) in DCM (5 ml) a 0 °C sono stati aggiunti DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol) e HATU

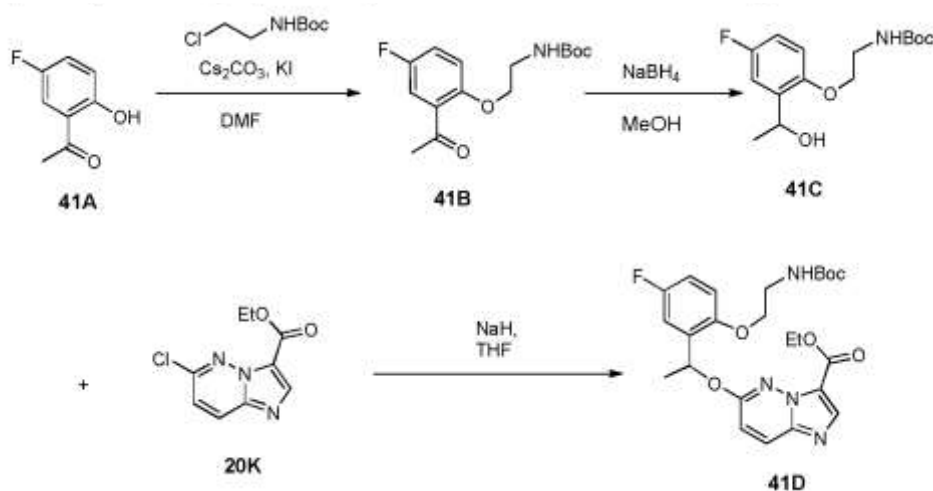
(380,0 mg, 1,0 mmol). La soluzione è stata fatta riscaldare a temperatura ambiente lentamente. La miscela è stata quindi diluita con acqua (25 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con HCl (1N, 3 x 20 ml) e salamoia (50 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo risultante è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con 0-5% di MeOH/DCM (10 CV) ottiene 40B come un solido bianco (74 mg, 47%). LC-MS (ESI) *m/z* 374,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Fase 3. A una soluzione di 40B (74 mg, 0,2 mmol) in THF (3 ml) e DCM (3 ml) a 0 °C sono stati aggiunti PPh<sub>3</sub> (131 mg, 0,5 mmol) e di-tert-butyl azodicarbossilato (DTAD) (115 mg, 0,5 mmol). La miscela è stata fatta riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 4 ore aggiuntive. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con 0-10%, MeOH/DCM (10 CV), seguito da TLC preparativa per ottenere Esempio 40 come un solido bianco (15 mg). LC-MS (ESI) *m/z* 356,5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-d) δ 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

#### Esempio 41.



Esempio 41 è stato preparato usando il Metodo mostrato nel seguente schema:



Fase 1. tert-Butil estere di acido [2-(2-Acetil-4-fluoro-fenossi)-etil]-carbammico (41B). A una miscela di 1-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-etanone (41A, 773 mg, 5,0 mmol) e tert-butil estere di acido (2-cloroetil)-carbammico (1,80 g, 10,0 mmol) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti KI (2,0 mg, 0,012 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 10,0 mmol). La miscela è stata agitata a 80 °C durante la notte. La miscela è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, diluita con EtOAc, e lavata con 1 N NaOH (5 x 10 ml) finché LCMS ha mostrato nessun picco di 1-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-etanone. Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato. Il residuo è stato quindi purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-30%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato 41B come un solido giallo (1,1 g, 73,8%). LC-MS (ESI) *m/z* 320,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

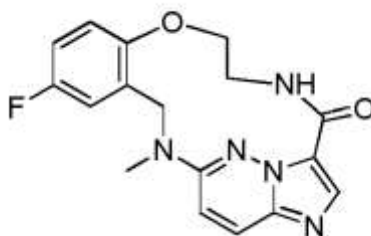
Fase 2. tert-Butil (2-(4-fluoro-2-(1-idrossietil)fenossi)etil)carbammato (41C). A una soluzione di 41B (1,0 g, 3,36 mmol) in MeOH (10 ml) è stato aggiunto NaBH<sub>4</sub> (640 mg, 16,8 mmol) a porzioni. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione è stata quindi diluita con acqua (50

ml) ed estratta con DCM (3 x 20 ml). Gli strati di DCM combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-50%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato come un solido giallo pallido (0,75g, 75%). LC-MS (ESI) *m/z* 322,3 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

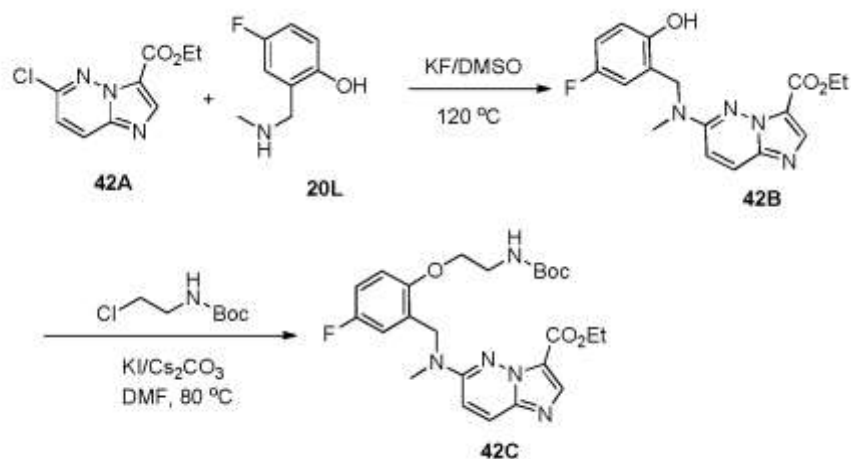
Fase 3. tert-Butil estere di acido 6-{1-[2-(2-tert-butossicarbonilamminotossi)-5-fluoro-fenil]-etossil-imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbossilico (41D). A una soluzione di 41C (600 mg, 2,0 mmol) e tert-butil estere di acido {2-[4-fluoro-2-(1-idrossi-etil)-fenossi]-etil}-carbammico (450 mg, 2,0 mmol) in THF secco (40,0 ml) a -78 °C è stato aggiunto NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol) a porzioni. La sospensione è stata agitata a -78 °C per 4 ore e fatta riscaldare a 0 °C e agitata per 4 ore aggiuntive. La miscela è stata quindi messa nel congelatore a -20 °C durante la notte. La miscela è stata quindi temprata con una miscela di ghiaccio e 1 N HCl ed estratta con EtOAc (3 x 20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrato e purificato due volte per ottenere il prodotto desiderato come un solido giallo (240 mg, 25%). LC-MS (ESI) *m/z* 511,6 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,68 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Fase 4. Composto 41D è stato convertito in Esempio 41 usando metodi analoghi a quelli descritti qui. MS: 343,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformio-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

#### Esempio 42



Esempio 42 è stato preparato usando i metodi mostrati nel seguente schema:



Fase 1. Etil estere di acido 6-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbossilico (42B). A una miscela di 4-fluoro-2-metilamminometil-fenolo (20L, 305,2 mg, 1,97 mmol) ed etil estere di acido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbossilico (42A, 230 mg, 1,02 mmol) in DMSO (5 ml) è stato aggiunto KF (180 mg, 3,01 mmol). La miscela di reazione

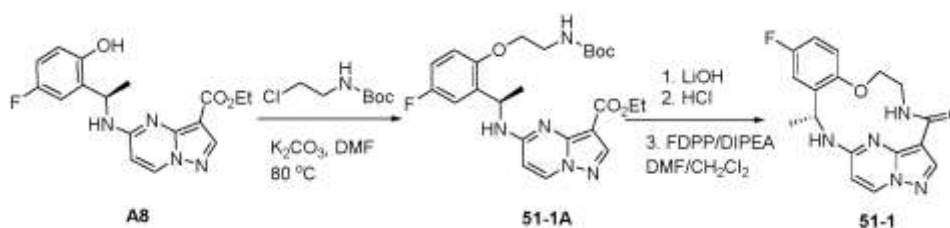
è stata agitata a 120 °C per 18 ore sotto azoto. La soluzione è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 50 ml). Gli strati organici combinati sono stati inoltre lavati con acqua (3 x 50 ml) e salamoia (50 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è stato quindi purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-50%, 10 CV) per ottenere il prodotto desiderato come un solido bianco (240 mg, 69%). LC-MS (ESI) *m/z* 345,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (qd, *J* = 7,2, 0,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, *J* = 7,1, 0,5 Hz, 3H).

Fase 2. Etil estere di acido 6-{[2-(2-tert-butossicarbonilammino-etossi)-5-fluoro-benzil]-metil-ammino}-imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbossilico (42C). A una soluzione di etil estere di acido 6-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbossilico (2B, 200 mg, 0,58 mmol) e tert-butil estere di acido (2-cloro-etil)-carbammico (209 mg, 1,16 mmol) in DMF (5 ml) sono stati aggiunti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1,45 mmol) e KI (2,0 mg, 0,012 mmol). La miscela è stata riscaldata a 90 °C per 4 ore sotto azoto. La miscela è stata quindi diluita con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati quindi lavati con acqua (3 x 5ml) e salamoia (2 x 5ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante una colonna su gel di silice in eluizione con EtOAc/Esano (0-100%, 10 CV) per ottenere 42C come un solido bianco (203 mg, 76%). LC-MS (ESI) *m/z* 510,1 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformio-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41

(q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,04 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Fase 3. Composto 42C è stato convertito in Esempio 42 usando metodi analoghi a quelli descritti qui. MS: 342,5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformio-*d*)  $\delta$  10,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,00 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,1, 4,5$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 15,8, 1,6$  Hz, 1H), 4,55 (dt,  $J = 9,9, 3,7$  Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,98 (dd,  $J = 15,9, 1,0$  Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

#### Esempio 51-1

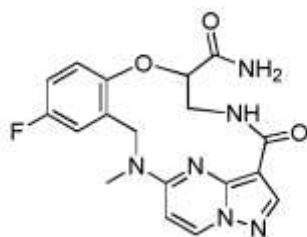


Fase 1. A una soluzione di A8 (399,4 mg, 1,16 mmol) e tert-butil (2-cloroetil)carbamato (260,5 mg, 1,45 mmol) in DMF (5,8 ml) è stato aggiunto K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (801,6 mg, 5,80 mmol) e riscaldata a 80 °C con agitazione per 6 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con DCM (3 ml), filtrata attraverso un filtro a siringa, e concentrata sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-70% di etil acetato in esano) ha fornito 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol, 72% di resa).

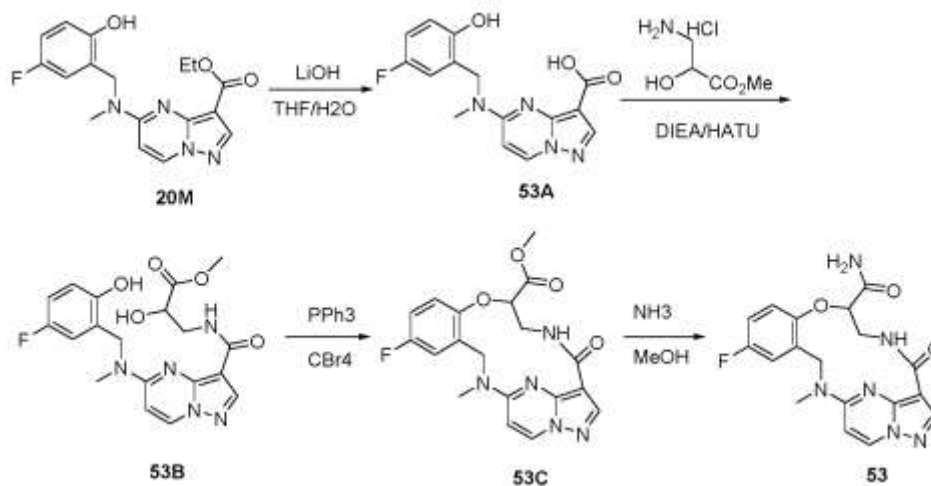
Fase 2. A una soluzione di 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol) in MeOH (6 ml) e THF (4 ml) è stata aggiunta soluzione di LiOH acquoso (2M, 4,0 ml) a temperatura ambiente. La soluzione di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore. La beuta di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con

acqua e metanolo, e quindi temprata con soluzione di HCl acquosa (2 M, 4 ml) a pH <5. La miscela è stata estratta con DCM (3x5 ml), essiccata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrata sotto ridotta, ed essiccata su alto vuoto durante la notte. A una soluzione del prodotto di acido in DCM (6 ml) è stato aggiunto 4 M HCl in 1,4-diossano (2,97 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, e quindi concentrata sotto pressione ridotta ed essiccata su alto vuoto. A una soluzione del prodotto de-Boc e FDPP (352,9 mg, 0,918 mmol) in DMF (21 ml) è stata aggiunta base di Hünig (539,5 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata per 2,5 ore, e quindi la reazione temprata con soluzione di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (21 ml). La miscela è stata agitata per 15 min e quindi estratta con DCM (4 x 10 ml). Gli estratti combinati sono stati essiccati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-11,25% di metanolo in diclorometano) per fornire 51-1 (164,0 mg, 0,480 mmol, 57,55 % di resa per tre fasi).

Esempio 53.



Esempio 53 è stato preparato usando i metodi mostrati nel seguente schema:



Fase 1. Acido 5-[1-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-etilammino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (53A). A una soluzione di etil estere di acido 5-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossilico (20M, 300 mg, 0,87 mmol) in MeOH (5 ml), LiOH (420 mg, 10 mmol) è stato aggiunto, seguito da 5 ml di H<sub>2</sub>O. La miscela è stata fatta agitare a 60 °C per 4 ore. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, parzialmente concentrata e acidificata con 1 N HCl fino a pH 2-3. La sospensione risultante è stata estratta con EtOAc (3 x 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il residuo è stato usato direttamente nella fase successiva. LCMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 317,4 (M+H)<sup>+</sup>.

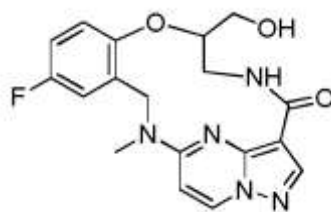
Fase 2. Metil estere di acido 3-({5-[(5-fluoro-2-idrossi-benzil)-metil-ammino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil}-ammino)-2-idrossi-propionico (53B). A una soluzione di 53A (80 mg, 0,25 mmol) e metil estere idrocloruro di acido 3-ammino-2-idrossi-propionico (70 mg, 0,5 mmol) in DCM (5 ml) a 0 °C è stata aggiunta DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol), seguita da HATU (140,0 mg, 0,5 mmol). La soluzione è stata fatta riscaldare a temperatura ambiente lentamente. La miscela è stata diluita con acqua (25 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 25 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con 1 N HCl (3 x 20 ml) e salamoia

(50 ml), ed essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il solvente è stato rimosso e il solido bianco risultante è stato usato direttamente nella fase successiva. LC-MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 418,4 (M+H)<sup>+</sup>.

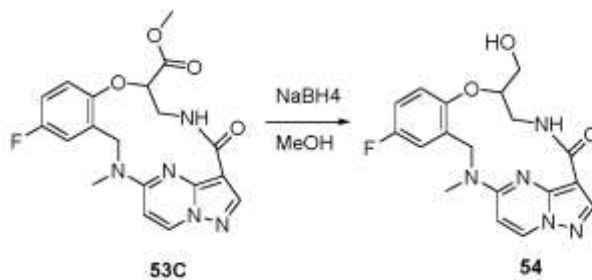
Fase 3. Metil 11-fluoro-14-metil-4-osso-4,5,6,7,13,14-esaidro-1,15-ete-nopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzossatriazaciclotridecina-7-carbossilato (53C). A una soluzione di 53B (83 mg, 0,2 mmol) in DCM (5 ml) è stata aggiunta PPh<sub>3</sub> (263 mg, 1,0 mmol), seguita da CBr<sub>4</sub> (332 mg, 1,0 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato ridisciolti in DMF (5 ml), seguito dall'aggiunta di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116,8 mg, 0,84 mmol). La miscela è stata quindi agitata a 80 °C fino a completa formazione del prodotto desiderato. La miscela è stata quindi diluita con EtOAc e lavata con acqua. Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante colonna di silice (0-10%, MeOH/DCM) per ottenere 53C come un solido bianco (40 mg). LC-MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 400,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Fase 4. A 53C (20 mg, 0,05 mmol) è stato aggiunto NH<sub>3</sub> in soluzione di MeOH (7 N, 2 ml). La miscela è stata agitata a 60 °C durante la notte. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato purificato mediante colonna di silice (0-10%, MeOH/DCM) per ottenere Esempio 53 come un solido biancastro (8 mg). LC-MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 385,5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,63-5,44 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Esempio 54.

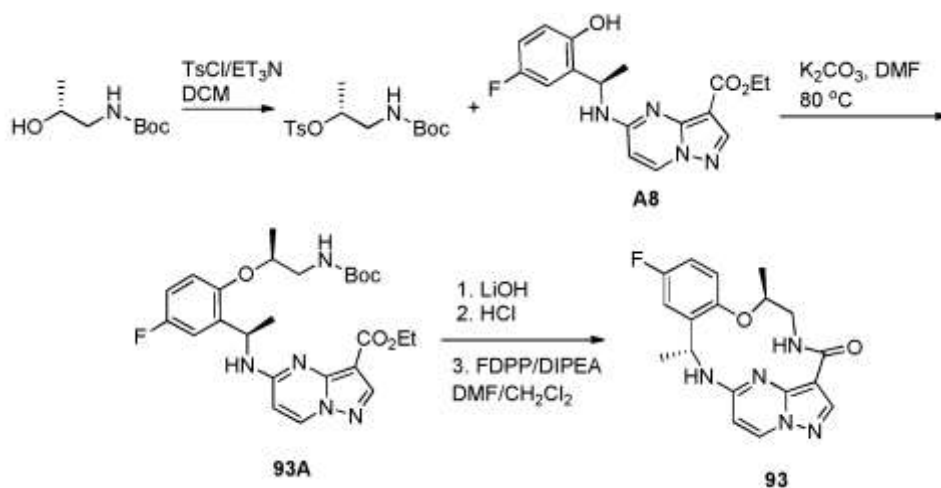


Esempio 54 è stato preparato usando il Metodo mostrato nel seguente schema:



A una soluzione di Composto 53C (20 mg, 0,05 mmol) in MeOH (2 ml) è stato aggiunto NaBH<sub>4</sub> (19 mg, 0,5 mmol) a porzioni. La miscela è stata agitata per 4 ore. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato purificato mediante colonna di silice (0-10%, MeOH/DCM) per ottenere il prodotto desiderato come un solido bianco (8 mg). LC-MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 372,5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01-6,85 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,23 (s, 3H).

### Esempio 93.



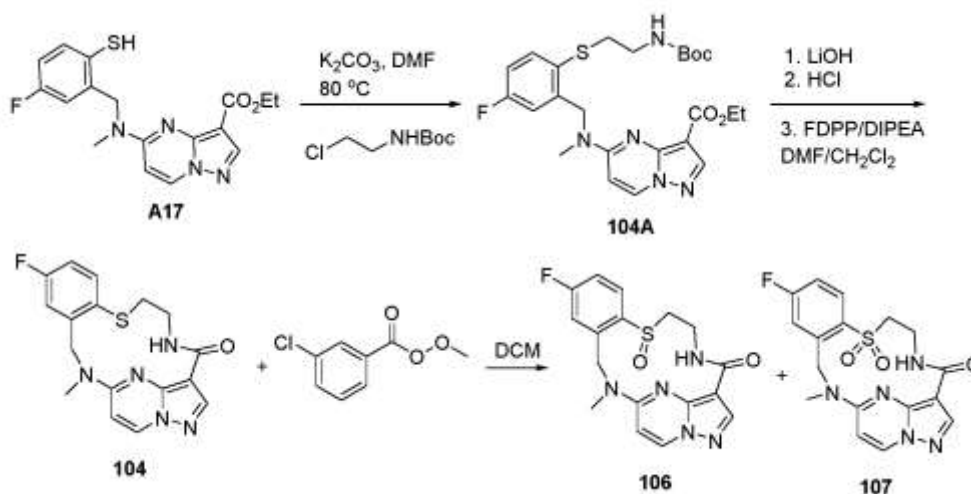
Fase 1. A una soluzione di tert-butil (*R*)-(2-idrossipropil)carbamato (1,00 g, 5,71 mmol) e tosil cloruro (1,14 g, 6,00 mmol) in DCM (29 ml) è stata aggiunta trietilammina (1,44 g, 14,28 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta e il residuo è stato purificato con cromatografia flash (sistema ISCO, silice (40 g), 0-20% di etil acetato in esano) per fornire (*R*)-1-((tert-butossicarbonil)ammino)propan-2-il 4-metilbenzenesolfonato (1,12 g, 3,40 mmol, 59,54% di resa).

Fase 2. A una soluzione di A8 (100,00 mg, 0,290 mmol) e (*R*)-1-((tert-butossicarbonil)ammino)propan-2-il 4-metilbenzenesolfonato (143,50 mg, 0,436 mmol) in DMF (1,45 ml) è stato aggiunto K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200,7 mg, 1,45 mmol) e riscaldata a 80 °C con agitazione per 16 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con DCM (3 ml), filtrata attraverso un filtro a siringa, e concentrata sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-60% di etil acetato in esano) ha fornito 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol, 22,59% di resa).

Fase 3. A una soluzione di 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol) in MeOH (3 ml) e THF (2 ml) è stata aggiunta soluzione di LiOH acquoso (2M, 2 ml) a temperatura ambiente. La soluzione di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore. La beuta di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua e metanolo, e quindi temprata con soluzione di HCl acquosa (2 M, 2 ml) a pH <5. La miscela è stata estratta con DCM (3x5 ml), essiccata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrata sotto ridotta ed essiccata su alto vuoto durante la notte. A una soluzione del prodotto acido in DCM (4 ml) è stato aggiunto 4 M HCl in 1,4-diossano (2,0

ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, e quindi concentrata sotto pressione ridotta ed essiccata su alto vuoto. A una soluzione del prodotto de-Boc e FDPP (27,62 mg, 0,0719 mmol) in DMF (1,6 ml) è stata aggiunta base di Hünig (42,23 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata per 2,5 ore, e quindi la reazione temprata con soluzione 2 M di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml). La miscela è stata agitata per 15 min, quindi estratta con DCM (4 x 10 ml). Gli estratti combinati sono stati essiccati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-10% di metanolo in diclorometano) per fornire 93 (10,1 mg, 0,0284 mmol, 43,49% di resa per tre fasi).

#### Esempi 104, 106 e 107



Fase 1. A una soluzione di A17·HCl (38 mg, 0,096 mmol) e tert-butile (2-cloroetil)carbamato (12,9 mg, 0,072 mmol) in DMF (0,5 ml) è stato aggiunto K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,1 mg, 0,24 mmol) e riscaldata a 80 °C con agitazione per 1,5 ora. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con DCM (3 ml),

filtrata attraverso un filtro a siringa, e concentrata sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-60% di etil acetato in esano) ha fornito 104A (20,8 mg, 0,0413 mmol, 86,3% di resa).

Fase 2. 104 è stato preparato secondo Metodo generale C da 104A come un solido bianco.

Fase 3. A una soluzione di 104 (4,6 mg, 0,0129 mmol) in DCM (0,3 ml) è stato aggiunto metil 3-clorobenzoperossato (2,2 mg, 0,0129 mmol) e la reazione è stata agitata per 20 minuti, seguita da aggiunta di soluzione di  $\text{NaHCO}_3$  saturo (3 ml) ed estrazione con DCM (4 x 4ml). Gli estratti combinati sono stati essiccati con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrati sotto pressione ridotta. Cromatografia flash (sistema ISCO, silice (12 g), 0-12,5% di metanolo in diclorometano) ha fornito 106 (0,5 mg, 10,4% di resa) e 107 (1,7 mg, 33,9% di resa).

I seguenti esempi sono stati preparati usando metodi analoghi a quelli descritti qui, specialmente Metodi generali A, B e C, come descritto qui.

Es.	Dati analitici
11-1	MS: 377.7 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
20	MS: 342.2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.43 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.5 Hz, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> = 10.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.81 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H).
39	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 376.5 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.51 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.31 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.4, 4.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H).
40	MS: 356.5 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 15.1, 0.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
41	MS: 343.2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.82 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.70 – 3.56 (m, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).

42	MS: 342.5 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 10.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, <i>J</i> = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 15.9, 1.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H).
43	MS: 356.6 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.96 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.43 (dt, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.09 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 15.0, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
44	MS: 370.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.28 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.48 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H), 3.74 - 3.82 (m, 2 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 1.58 - 1.81 (m, 2 H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H).
45	MS: 370.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.87 - 8.98 (m, 1 H), 8.69 - 8.79 (m, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 3 H), 5.09 - 5.18 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.50 - 4.56 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.30 Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 1.23 - 1.27 (m, 6 H).
46	MS: 368.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.7 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 15.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 10.22, 4.25 Hz, 1 H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.08 Hz, 1 H), 4.14 (d, <i>J</i> = 15.30 Hz, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 2 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 1.12 - 1.16 (m, 1 H), 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 0.81 - 0.86 (m, 1 H).
47	MS: 372.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.25 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.51 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1 H), 4.96 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.24 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 2 H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 15.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.67 - 3.82 (m, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H).
48	MS: 356.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.64 - 5.73 (m, 1 H), 4.34 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 4.28 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1 H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H).
49	MS: 324.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.52 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.69 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1 H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 10.1, 4.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.13 (m, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.54 - 3.61 (m, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H).
50	MS: 328.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.80 (d, <i>J</i> = 7.82 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.00 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 5.13 - 5.21 (m, 1 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 4 H).
51	MS: 342.3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> con CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (td, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 4.09 (tdd, <i>J</i> = 9.6, 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

51-1	MS: 342.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.71 (br d, <i>J</i> =5.21 Hz, 1 H), 8.77 (br d, <i>J</i> =6.86 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.41 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.63 (br dd, <i>J</i> =6.86, 5.49 Hz, 1 H), 4.50 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 4.01 (td, <i>J</i> =9.61, 3.84 Hz, 1H), 3.87 (dt, <i>J</i> =10.09, 3.74 Hz, 1 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H).
52	MS: 376.5 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 9.92 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.2, 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.26 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
55	MS: 385.6 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, metanolo- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.24 - 6.96 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 5.59 (m, 1 H), 5.31 - 5.05 (m, 1 H), 4.39 - 4.21 (m, 1 H), 3.17 - 3.02 (m, 1 H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
56	MS: 372.3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, metanolo- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 4.92 (m, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 13.1, 9.9 Hz, 1 H), 3.91 - 3.81 (m, 2 H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.1 Hz, 1 H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
57	MS: 371.4 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, metanolo- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).
58	MS: 358.5 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, cloroformio- <i>d</i> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 6.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.11 - 4.85 (m, 3H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H).
59	MS: 386.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.97 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.2 Hz, 1 H), 7.00 (td, <i>J</i> = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.90 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 2 H), 3.90 (t, <i>J</i> = 9.33 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H).
60	MS: 371.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.98 (bs, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.24 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.44 (bs, 1 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 6.94 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 5.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 4.22 - 4.36 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H).
61	MS: 343.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.22 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.44 Hz, 1 H), 7.80 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.44 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.69 (ddd, <i>J</i> =10.88, 8.59, 4.58 Hz, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.21 (d, <i>J</i> =15.47 Hz, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H).
62	MS: 371.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.72 - 8.80 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.74 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 1.56 (d, <i>J</i> =6.59 Hz, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 3 H).
66	MS: 368.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.56 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> =10.60, 4.15 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, <i>J</i> =10.45, 8.45, 4.01 Hz, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 1.26 - 1.38 (m, 1 H), 0.63 (tt, <i>J</i> =8.74, 4.44 Hz, 1 H), 0.37 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (dq, <i>J</i> =9.31, 4.53 Hz, 1

	H).
67	MS: 370.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.75 (br d, <i>J</i> =6.30 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H), 7.06 (dt, <i>J</i> =9.16, 1.43 Hz, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.13 (ddd, <i>J</i> =10.02, 7.73, 1.72 Hz, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =9.88, 3.65 Hz, 1 H) 3.94 (td, <i>J</i> =9.88, 3.72 Hz, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.12 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H), 0.68 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H).
75	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.25 (t, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.75 (br d, <i>J</i> =14.32 Hz, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 4.22 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 4.05 (br d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H).
76-1	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 2 H), 6.32 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.65 - 5.74 (m, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H).
84	MS: 358.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.78 (d, <i>J</i> =6.79 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.62 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.61 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.85, 2.68 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.62 (quin, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H), 4.52 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H).
85	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.73 (br d, <i>J</i> =5.49 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.37 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.33 - 5.45 (m, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.43 Hz, 1 H), 3.98 (td, <i>J</i> =9.88, 3.84 Hz, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.39 (td, <i>J</i> =9.61, 2.74 Hz, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 0.87 (t, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H).
86	MS: 382.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.74 (dd, <i>J</i> =7.16, 2.00 Hz, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 3 H), 6.38 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.47 (ddd, <i>J</i> =10.60, 7.16, 1.15 Hz, 1 H), 4.54 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 4.01 (td, <i>J</i> =9.59, 3.72 Hz, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.83 (br d, <i>J</i> =2.29 Hz, 3 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H).
87	MS: 346.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> =15.09, 1.37 Hz, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =14.82 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H).
88	MS: 404.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.70 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 9.26 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.16, 3.44 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 6.52 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 4.56 (dt, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H), 4.08 - 4.14 (m, 1 H), 3.87 (ddt, <i>J</i> =13.75, 7.59, 3.94, 3.94 Hz, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H).
89	MS: 382.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.76 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.29 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.09 (dt, <i>J</i> =9.74, 1.72 Hz, 1 H), 7.00 (dd, <i>J</i> =6.30, 1.72 Hz, 2 H), 6.38 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.56 - 5.63 (m, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 3.99 (td, <i>J</i> =9.59, 3.72 Hz, 1 H), 3.86 (ddt, <i>J</i> =13.75, 7.45, 3.72, 3.72 Hz, 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 1 H), 1.94 (ddd, <i>J</i> =13.89, 7.88, 6.30 Hz, 1 H) 1.44 (dt, <i>J</i> =14.03, 7.30 Hz, 1 H), 0.63 - 0.73 (m, 1 H), 0.37 - 0.45 (m, 1 H), 0.27 - 0.34 (m, 1 H), 0.18 (dq, <i>J</i> =9.24, 4.75

	Hz, 1 H), -0.12 - -0.04 (m, 1 H).
90	MS: 372.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.36 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 7.06 (dd, <i>J</i> =9.17, 4.58 Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.30 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 5.45 (d, <i>J</i> =4.58 Hz, 1 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 4.05 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H).
91	MS: 372.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.70 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.47 (dd, <i>J</i> =8.31, 2.00 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.34 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.60 (quind, <i>J</i> =7.02, 7.02, 7.02, 1.72 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 4.42 (br d, <i>J</i> =10.88 Hz, 1 H), 4.01 - 4.14 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H).
92	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.41 (dd, <i>J</i> =6.01, 3.72 Hz, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> =9.74, 3.44 Hz, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =9.17, 4.58 Hz, 1 H), 6.96 (ddd, <i>J</i> =9.17, 8.02, 3.44 Hz, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.63 - 5.74 (m, 1 H), 4.77 - 4.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.85 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 1.19 (br d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H).
93	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.82 (dd, <i>J</i> =8.02, 2.29 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.53 (quind, <i>J</i> =6.87, 6.87, 6.87, 6.87, 1.15 Hz, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.90 (ddd, <i>J</i> =13.46, 8.31, 4.01 Hz, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H).
94	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.49 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.54 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.55 (ddd, <i>J</i> =7.59, 5.87, 4.30 Hz, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, <i>J</i> =13.60, 7.88, 3.15 Hz, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H).
95	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.71 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.76 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.25 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 5.68 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.15 Hz, 1 H) 4.34 (dd, <i>J</i> =9.45, 1.43 Hz, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 4.10 (d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H) 3.94 (dd, <i>J</i> =9.74, 4.01 Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 1.36 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H).
96	MS: 372.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H) 8.27 (br s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.15 (br d, <i>J</i> =6.59 Hz, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 6.66 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H) 5.11 (br s, 1 H) 4.28 (br s, 2 H) 4.15 (br s, 1 H) 4.06 (br s, 1 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H).
97	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.49 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.54 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =15.47 Hz, 1 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, <i>J</i> =13.46, 7.73, 2.86 Hz, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H).
98	MS: 358.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.76 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.29 Hz, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 2 H), 6.45 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 5.16 - 5.25 (m, 1 H), 4.52 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 3.99 (td, <i>J</i> =9.74,

	4.01 Hz, 1 H), 3.87 (ddt, $J=13.82, 7.52, 3.94, 3.94$ Hz, 1 H), 3.71 (ddd, $J=11.17, 8.31, 6.30$ Hz, 1 H), 3.59 (dt, $J=11.17, 5.01$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H).
99	MS: 372.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.72 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.40 (t, $J=4.01$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.09 (dd, $J=9.16, 2.86$ Hz, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.42 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.63 - 5.72 (m, 1 H), 5.16 (t, $J=5.44$ Hz, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.65 (ddd, $J=11.17, 8.31, 6.30$ Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 2.00 - 2.18 (m, 2 H).
100	MS: 356.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.46 (dd, $J=7.16, 2.58$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.22 (dd, $J=9.74, 2.29$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.74 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 6.20 - 6.30 (m, 1 H), 4.50 (dt, $J=10.31, 4.01$ Hz, 1 H), 4.05 (ddd, $J=10.31, 9.16, 4.01$ Hz, 1 H), 3.85 (ddt, $J=13.68, 7.52, 3.72, 3.72$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 4 H), 1.53 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H).
101	MS: 400.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.58 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.36 (dd, $J=9.16, 2.86$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 5.61 (dd, $J=14.61, 1.43$ Hz, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 (d, $J=12.60$ Hz, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H).
102	MS: 327.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.58 - 9.70 (m, 1 H), 9.09 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.22 (dd, $J=9.74, 2.86$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 3.90 - 4.06 (m, 3 H), 3.42 - 3.64 (m, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H).
103	MS: 341.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.04 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 8.56 (t, $J=4.01$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J=9.74, 2.86$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 6.81 - 6.96 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 4 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 2 H).
104	MS: 358.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.79 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.70 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.59 (dd, $J=8.59, 5.73$ Hz, 1 H), 7.10 (td, $J=8.59, 2.86$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=10.02, 2.58$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.79 (dd, $J=15.75, 1.43$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.18 - 3.23 (m, 1 H).
105	MS: 411.2 (M+H) <sup>+</sup> .
106	MS: 374.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.84 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.35 (td, $J=8.45, 2.58$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=10.31, 2.29$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J=16.61$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J=16.61$ Hz, 1 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H).
107	MS: 390.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.83 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J=9.16, 5.73$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (br t, $J=5.16$ Hz, 1 H), 7.39 (td, $J=8.59, 2.86$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 6.84 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.37 - 5.54 (m, 1 H), 4.61 - 4.76 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H).
108	MS: 371.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.73 (br d, $J=6.87$ Hz, 1 H) 9.09 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=9.74, 2.86$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H) 6.94 (dd, $J=9.16, 4.58$ Hz, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 4.44 (ddd, $J=8.88, 5.44, 4.01$ Hz, 1 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.47 - 3.53 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 1.43 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H).

109	MS: 371.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.43 (d, <i>J</i> =2.29 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =9.17, 2.86 Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 2 H) 6.34 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 4.37 (dd, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H) 4.00 (ddt, <i>J</i> =8.45, 4.30, 2.22, 2.22 Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 1.48 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H) 1.42 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H).
110	MS: 371.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.95 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.79 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 6.34 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 5.67 (quind, <i>J</i> =7.02, 7.02, 7.02, 7.02, 1.72 Hz, 1 H) 4.35 (dd, <i>J</i> =9.45, 1.43 Hz, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 3.93 (dd, <i>J</i> =9.74, 4.01 Hz, 1 H) 1.47 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H) 1.37 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)
111	MS: 371.2 (M+H) <sup>+</sup> .
112	MS: 345.2 (M+H) <sup>+</sup> .

Esempi aggiuntivi sono preparati usando metodi analoghi a quelli descritti sopra.

#### Esempio biologico 1: saggi di analisi biochimica.

Inibizione di enzima MET/ALK/AXL/TRK può essere misurata mediante saggio fluorimetrico continuo Omnia (Invitrogen Inc.). Reazioni sono condotte in volumi di 50 µl in piastre a 96 pozzetti a 30 °C. Miscele contengono 1 nM di dominio chinasi di bersaglio umano ricombinante, 2 µM di peptide fosfoaccettore, composto di prova (11 dosi, 3 volte di diluzioni seriali, 2% di DMSO finale) o solo DMSO, 0,2 mM di DTT, e 10 mM di MgCl<sub>2</sub> in 20 mM di HEPES, pH 7,5, e le reazioni sono avviate mediante aggiunta di ATP (100 µM di concentrazione finale) in seguito a una pre-incubazione di 20 min. Le velocità iniziali di formazione di fosfopeptide sono misurate in 20 min usando un lettore di micropiastre Tecan Safire con impostazioni di lunghezza d'onda di 360 nm per eccitazione e 485 nm per emissione. I valori K<sub>i</sub> sono calcolati mediante adattamento dei dati all'equazione per inibizione competitiva usando metodo di regressione non lineare (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA).

#### Esempio biologico 2: saggi ELISA di fosforilazione di chinasi cellulare

Gli esperimenti sono eseguiti in base alle procedure descritte nella pubblicazione (Coraistensen, J. et al., "Cyto-reductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase e c-Met, in experimental models of anaplastic large-cellular lymphoma", *Mol. Cancer Ther.* 2007, 6 (12): 3314-3322). Tutti gli esperimenti sono eseguiti in condizioni standard (37 °C e 5% di CO<sub>2</sub>). Valori IC<sub>50</sub> sono calcolati mediante curve fitting di concentrazione/risposta usando un metodo a quattro parametri basato su Microsoft Excel. Cellule sono seminate in piastre a 96 pozzetti in mezzo integrato con 10% di siero bovino fetale (FBS) e trasferite in mezzo libero da siero [con 0,04% di albumina di siero bovino (BSA)] dopo 24 ore. In esperimenti indaganti fosforilazione RTK dipendente da ligando, fattori di crescita corrispondenti sono aggiunti fino a 20 min. Dopo l'incubazione di cellule con un inibitore per 1 ora e/o ligandi adeguati per le volte designate, cellule sono lavate una volta con HBSS integrato con 1 mmol/l di Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, e lisati di proteina sono generati da cellule. Successivamente, fosforilazione di protein chinasi selezionate è valutata mediante un metodo ELISA a sandwich usando anticorpi specifici di cattura per rivestire piastre a 96 pozzetti e un anticorpo specifico di rilevamento per residui di tirosina fosforilati. Piastre rivestite da anticorpo sono (a) incubate in presenza di lisati di proteina a 4 °C durante la notte, (b) lavate sette volte in 1% di Tween 20 in PBS, (c) incubate in un anticorpo di anti fosfotirosina totale coniugato con perossidasi di rafano (PY-20) (1:500) per 30 min, (d) lavate sette volte nuovamente, (e) incubate in substrato di 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina perossidasi (BioRad) per avviare una reazione colorimetrica che è arrestata mediante aggiunta di 0,09 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e (f) misurate per assorbanza in 450 nm usando uno spettrofotometro. Linee cellulari che sono usate per chinasi individuale includono A549 per

MET, Karpas 299 per ALK, 293-AXL per AXL, PAET RKA per TRKA, e PAE-TRKB per TRKB.

Esempio biologico 3: saggi di legame di chinasi.

Saggi di legame di chinasi sono stati eseguiti a DiscoverX usando il protocollo generale KINOMEscan  $K_d$  (Fabian, M. A. et al., “A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors”, Nat. Biotechnol. 2005, 23(3):329-36). Per la maggior parte dei saggi, ceppi di fagi T7 chinasi-etichettati sono stati preparati in un ospite *E. coli* derivato dal ceppo BL21. *E. coli* sono stati cresciuti fino a fase logaritmica e infettati con fago T7 e incubati con agitazione a 32 °C fino a lisi. I lisati sono stati centrifugati e filtrati per rimuovere rifiuti cellulari. Le chinasi rimanenti sono state prodotte in cellule HEK-293 e successivamente etichettate con DNA per rilevamento qPCR. Microsfere magnetiche rivestite da streptavidina sono state trattate con ligandi a piccole molecole biotinilate per 30 minuti a temperatura ambiente per generare resine di affinità per saggi chinasi. Le microsfere ligate sono state bloccate con biotina in eccesso e lavate con tampone bloccante (SeaBlock (Pierce), 1% di BSA, 0,05% di Tween 20, 1 mM di DTT) per rimuovere ligando non legato e per ridurre legame non specifico. Reazioni di legame sono state assemblate mediante chinasi di combinazione, microsfere di affinità ligate, e composti di prova in 1x di tampone di legame (20% di SeaBlock, 0,17x di PBS, 0,05% di Tween 20, 6 mM di DTT). Tutte le reazioni sono state eseguite in piastre a 96 pozzetti di polistirene in un volume finale di 0,135 ml. Le piastre di saggio sono state incubate a temperatura ambiente con agitazione per 1 ora e le microsfere di affinità sono state lavate con tampone di lavaggio (1x di PBS, 0,05% di Tween 20). Le microsfere sono state quindi ri-sospese in tampone di eluzione (1x di PBS, 0,05%

di Tween 20, 0,5  $\mu$ M di ligando di affinità non-biotinilato) e incubate a temperatura ambiente con agitazione per 30 minuti. La concentrazione di chinasi negli eluati è stata misurata mediante qPCR. Risultati per composti testati in questo saggio sono presentati nella Tabella 2. Con questo metodo, Esempio 20 ha anche avuto un'affinità di legame con chinasi PLK4 ( $K_d$  2,9 nM).

Tabella 2.

Es.	TRKA $K_d$ (nM)	TRKB $K_d$ (nM)	TRKC $K_d$ (nM)	JAK1 $K_d$ (nM)	JAK2 $K_d$ (nM)	JAK3 $K_d$ (nM)	ALK $K_d$ (nM)	ROS1 $K_d$ (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0.031	0.18	0.30	>1000	4.8	120	80	21
39	0.23				27		180	4.7
40							600	410
41	6.00			280	2.6	33	200	
42	0.088							
43	0.086				3.7			
45	0.082				7.8			
49	0.14				24			
50	0.20				0.57			
51	0.065			65	0.15	4.3		
51-1	0.051			37	0.048	1.8	6.8	0.73
52	6.5						270	62
75	0.015				6.5			
92					0.12		8.2	
93					0.082		5.7	
98					0.74		14	
103					1.9		28	

#### Esempio biologico 4: saggio di proliferazione di cellule Ba/F3

Saggi di proliferazione di cellule Ba/F3 TRKA sono stati eseguiti mediante ACD (Advanced Cellular Dynamics). Linee cellulari Ba/F3 sono state mantenute in mezzo di coltura RPMI-1640 contenente 10% di siero bovino fetale e antibiotici. Cellule in crescita di fase logaritmica sono state raccolte e 5000 cellule sono state distribuite in ciascun pozzetto di una piastra a 384 pozzetti in

50 µl di mezzo di crescita. Composto diluito in cinquanta nanolitri sono stati aggiunti a pozzetti adeguati, in duplicato, e le cellule sono state sottoposte a coltura per 48 ore a 37 °C in un incubatore di 5% di CO<sub>2</sub> umidificato. Vitalità è stata determinata mediante aggiunta di 15 µl di CellTiter-Glo e misurazione di luminescenza, che è riportata come unità di luce relative (RLU) misurate in conteggi per secondo. I dati (RLU) per ciascun composto sono stati normalizzati alla risposta massimale media ottenuta in presenza di veicolo (DMSO) da solo. Questi dati sono stati usati per derivare l'inibizione percentuale (100 - % di risposta massimale) e la media di due punti di dati/concentrazione è stata usata per calcolare i valori IC<sub>50</sub> (concentrazione causante un'inibizione semi-massimale di sopravvivenza cellulare) tramite analisi di regressione non lineare usando software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con questo metodo, Esempio 20 ha inibito proliferazione cellulare di cellule Ba/F3 TRKA con un IC<sub>50</sub> di 3,0 nM. Dati per composti testati in questo saggio sono presenti nella Tabella 3.

Esempio biologico 5: saggio di proliferazione cellulare e di creazione di linea cellulare stabile di EML4-ALK Ba/F3.

Il gene di tipo selvatico EML4-ALK (variante 1) è stato sintetizzato a GenScript e clonato in plasmide pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). Linea cellulare di tipo selvatico Ba/F3-EML4-ALK è stata generata mediante infezione di cellule Ba/F3 con lentivirus contenente EML4-ALK di tipo selvatico. Linee cellulari stabili sono state selezionate mediante trattamento con puromicina, seguito da estrazione di IL-3. 5000 cellule sono state inseminate in una piastra bianca a 384 pozzetti durante la notte prima di trattamento di composto. Proliferazione cellulare è stata misurata usando saggio di

rilevamento di ATP a base di luciferasi CellTiter-Glo (Promega) seguendo il protocollo dei produttori dopo 48 ore di varie concentrazioni di incubazione di composto. Determinazioni di IC<sub>50</sub> sono state eseguite usando software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA.). Dati per composti testati in questo saggio sono presenti nella Tabella 3

Esempio biologico 6: saggi di proliferazione cellulare.

Cellule KM 12 di linee cellulari coloretali (ospitanti gene di fusione TPM3-TRKA endogeno) sono state sottoposte a coltura in mezzo DMEM, integrato con 10% di siero bovino fetale e 100 U/ml di penicillina/streptomicina. 5000 cellule sono state insemiante in piastra bianca a 384 pozzetti per 24 ore prima di trattamento di composti. Proliferazione cellulare è stata misurata usando saggio di rilevamento di ATP a base di luciferasi CellTiter-Glo (Promega) seguendo il protocollo dei produttori dopo 72 ore di incubazione. Determinazioni di IC<sub>50</sub> sono state eseguite usando software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

In alternativa: cellule KM12 di linea cellulare coloretale (ospitante gene di fusione TPM3-TRKA endogeno) sono state sottoposte a coltura in mezzo DMEM, integrato con 10% di siero bovino fetale e 100 U/ml di penicillina/streptomicina. Cellule SET-2 di linea cellulare di trombocitemia essenziale (ospitante mutazione di punto JAK2 V618F endogeno) o di linea cellulare Karpas-299 di linfoma a cellule T (ospitante gene di fusione NPM-ALK endogeno) sono state sottoposte a coltura in mezzo RPMI, integrato con 10% di siero bovino fetale e 100 U/ml di penicillina/streptomicina. 5000 cellule sono state insemiante in piastra bianca a 384 pozzetti per 24 ore prima di trattamento di composti. Proliferazione cellulare è stata misurata usando saggio di rilevamento di ATP a base di

luciferasi CellTiter-Glo (Promega) seguendo il protocollo dei produttori dopo 72 ore di incubazione. Determinazioni IC<sub>50</sub> sono state eseguite usando software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Dati per composti testati in questi saggi sono presenti nella Tabella 3.

Tabella 3

Es.	Prolif. cell. KM 12 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. SET2 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. Karpas 299 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. EML4- ALK Ba/F3 IC <sub>50</sub> (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0.86	2000	1000	
39	3.8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4.0	2000	3400	
43	2.6	1700	2800	
44	9.9	2030	4100	
45	0.35	8000	>10000	
46	1.5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	
49	6.7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3.2	425	832	
51-1	1.3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0.6	3747	3900	
62	0.9		4000	
66	17.5	1543	1900	

Es.	Prolif. cell. KM 12 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. SET2 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. Karpas 299 IC <sub>50</sub> (nM)	Prolif. cell. EML4- ALK Ba/F3 IC <sub>50</sub> (nM)
67	2.8	1231	1200	
75	0.6	4436	3900	
76-1	5.8	1003	3800	
84	0.8	3146	4200	
85	0.9	928	1080	
86		1998	1000	
87	0.3	2734	1591	
88	50.4	1900	3129	
89	0.2	859	1398	
90	1.8	5911	1653	
91	1.8	1536	961	
92	0.3	142	88.7	78.6
93	0.5	242	23.7	21.1
94	0.2	>10000	>10000	
95	0.4	2673	4107	
96	0.6	6000	5000	
97	0.3	6500	1419	
98	7.4	808	281	
99	6.3	6848	506	
100	0.6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1.2	2450	2304	
103	15	>10000	1956	
104	0.3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75.6	3000	>10000	
108	3.6	870	619	
109	0.86	398	225	
110	0.7	219	163	
111	76	1996	329	

Esempio biologico 7: meccanismo cellulare di studi di azione-TRKA e saggi di fosforilazione di bersagli di segnale a valle.

Cellule KM 12 di linee cellulari coloretali (ospitanti gene di fusione TPM3-TRKA endogeno) sono state sottoposte a coltura in mezzo DMEM, integrato con 10% di siero bovino fetale e 100 U/ml di penicillina/streptomicina. Un milione di cellule è stato inseminato in piastra a 6 pozzetti per 24 ore prima di trattamento di composti. Cellule sono state lavate con 1xPBS e raccolte dopo 5 ore di trattamento e lisate in tampone RIPA (50 mM di Tris, pH 7,4, 150 mM di NaCl, 1% di NP-40, 0,5% di Deossicolato, 0,1% di SDS) integrato con 10 mM di EDTA, proteasi di Halt e inibitori di fosfatasi (Thermo Scientific). Lisati di proteine (20 µg) sono stati risolti su 4-12% di gel pre-gettati Bolt Bis-Tris con tampone in esecuzione MES (Life Technologies), trasferiti in membrane di nitrocellulosa usando Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad) e rilevati con anticorpi bersaglianti TRK A fosforilato (Cell Signaling Technology, Y496, Y680, Y681, C50F3 clone; 1:1000 diluzione), TRK A totale (Santa Cruz Biotechnology, sc-11; clone C-14, 1:2000 diluzione), AKT fosforilato (segnalazione cellulare, S473, D9E, #9271; 1:5000 diluzione), AKT totale (Cell Signaling Technology, 40D4; 1:2000 diluzione), ERK fosforilato (Cell Signaling Technology, Tora 202/204, D13,14,4E, #4370; 1:2000 diluzione), ERK totale (Cell Signaling Technology; 1:1000 diluzione) e Tubulina (Sigma, T4026, 1:5000 diluzione). Anticorpi sono stati tipicamente incubati durante la notte a 4 °C con agitazione delicata, seguita da lavaggi e incubazione con gli adeguati anticorpi secondari HRP-coniugati. Membrane sono state esposte a substrato chemiluminescente per 5 min a temperatura ambiente (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Immagini sono state ottenute con un C-Digit Imaging System (LICOR Biosciences). La densità relativa delle fasce è stata ottenuta direttamente tramite Image Studio Digits da LICOR. I valori di concentrazione semi-inibitori

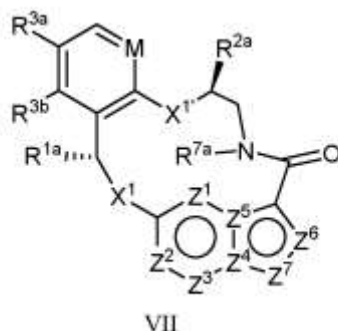
(IC<sub>50</sub>) sono stati calcolati usando analisi di regressione non lineare attraverso software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con questo metodo, Esempio 20 ha inibito autofosforilazione di TPM3-TRKA con un IC<sub>50</sub> di 1,07 nM e la fosforilazione dei suoi bersagli di segnalazione a valle AKT e ERK con IC<sub>50</sub> di 2,80 nM e 2,00 nM, rispettivamente, in cellule KM12.

Esempio biologico 8: saggi di attività di caspasi.

Cellule KM12 sono state mantenute in mezzo DMEM integrato con 10% di siero bovino fetale e antibiotici. 500000 cellule sono state insemiante in piastra a 12 pozzetti e varie concentrazioni di composti sono state introdotte per 72 ore. Per trattamento con staurosporina, 500 nM di STS sono stati aggiunti a un tempo di 60 ore e incubazione di 12 ore come controllo positivo. Tutte le cellule sono state raccolte e lavate con 1xPBS due volte e quindi lisate in un tampone di lisi (20 mM di HEPES, 150 mM di NaCl, 10 mM di KCl, 5 mM di EDTA, 1% di NP40) integrato con proteasi di Halt e inibitori di fosfatasi (Thermo Scientific). Per saggi di caspasi, circa 20 µl (20 µg) di lisato cellulare sono stati incubati con 20 µl di reagente caspase3 glo (Promega), misurando attività enzimatica mediante il rilascio di luminescenza dopo 20 min di incubazione a 37 °C. Per Western Blotting, lisati cellulari sono stati bolliti e analizzati mediante SDS-PAGE/immunoblotting usando PARP, o anticorpi di actina. Con questo metodo, Esempio 20 ha indotto apoptosi di cellule KM 12.

### RIVENDICAZIONI

1. Composto selezionato dal gruppo composto da



in cui

M è CH o N;

X<sup>1</sup> e X<sup>1'</sup> sono indipendentemente -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>k</sup>)-;

ciascun R<sup>1a</sup> e R<sup>2a</sup> è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, C<sub>6-10</sub>arile, -C(O)OR<sup>a'</sup>, -C(O)NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -NR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, -SR<sup>a'</sup>, -S(O)R<sup>a'</sup>, -S(O)NR<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a'</sup> o -OR<sup>a'</sup> in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -NHC(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)NHC<sub>1-4</sub>alchile, -NHC(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -N(C<sub>1-4</sub>alchil)C(O)OC<sub>1-4</sub>alchile, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -SC<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -S(O)NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -S(O)N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, o eterocicloalchile da 3 a 7 membri;

$R^{3a}$  e  $R^{3b}$  sono ciascuno indipendentemente H, fluoro, cloro, bromo, metile, etile, propile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, -CN, o -CF<sub>3</sub>;

$R^{7a}$  è H, C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri, in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile o eterocicloalchile da 3 a 7 membri è indipendentemente facoltativamente sostituito da alogeno, -OH, -OC<sub>1-4</sub>alchile, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -N(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alchile, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>alchile), -CON(C<sub>1-4</sub>alchile)<sub>2</sub>, cicloalchile, o eterocicloalchile monociclico;

ciascun  $R^k$  è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico; in cui ciascun atomo di idrogeno in C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile mono o biciclico in  $R^k$  è indipendentemente facoltativamente sostituito da deuterio, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>aloalchile o -OR<sup>a'</sup>;

in cui ciascun  $R^a$  e  $R^b$  è indipendentemente H, deuterio, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>2-6</sub>alchenile, C<sub>2-6</sub>alchinile, C<sub>3-6</sub>cicloalchile, eterocicloalchile da 3 a 7 membri, C<sub>6-10</sub>arile, o eteroarile; e

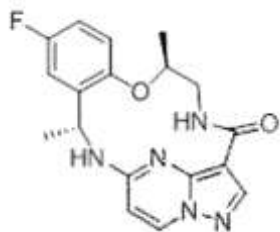
ciascun  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  è indipendentemente N, NH, o C(R<sup>x</sup>), in cui ciascun R<sup>x</sup>, quando presente, è indipendentemente H, deuterio, alogeno, C<sub>1-4</sub>alchile, -O-C<sub>1-4</sub>alchile, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>alchile), -NH(fenile), -NH(eteroarile), CN, o -CF<sub>3</sub>, a condizione che almeno uno di  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$  o  $Z^7$  sia N o NH; e

$m'$  è 2 o 3;

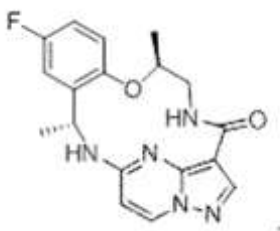
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

2. Composto della rivendicazione 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H.
3. Composto della rivendicazione 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui M è CH,  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N, e  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H.
4. Composto della rivendicazione 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui M è CH,  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H, e  $X^1$  è  $-N(R^{k'})$ .
5. Composto della rivendicazione 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui M è CH,  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-N(R^{k'})$ , e  $X^{1'}$  è  $-O$ .
6. Composto della rivendicazione 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui M è CH,  $Z^1$ ,  $Z^4$  e  $Z^7$  sono N,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^5$  e  $Z^6$  sono  $C(R^x)$ , in cui ciascun  $R^x$ , quando presente, è H,  $X^1$  è  $-C(R^{1a})(R^{2a})$ , e  $X^{1'}$  è  $-O$ .
7. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui  $R^k$  è selezionato dal gruppo composto da H, metile, etile, propile, iso-propile, ciclopropile, 2-idrossietile, 2-idrossi-2-metil-propile, e N-metil-pirrolo-3-ile.
8. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui  $R^k$  è H o metile.
9. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui  $R^{3b}$  è H.
10. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui  $R^{3a}$  è fluoro.

11. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, avente la formula



12. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti avente la formula



13. Composizione farmaceutica comprendente (a) un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12, e (b) almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
14. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12, per l'uso nel trattamento di cancro, dolore, malattie neurologiche, malattie autoimmuni o infiammazione in un soggetto che necessita di tale trattamento.

DISEGNI

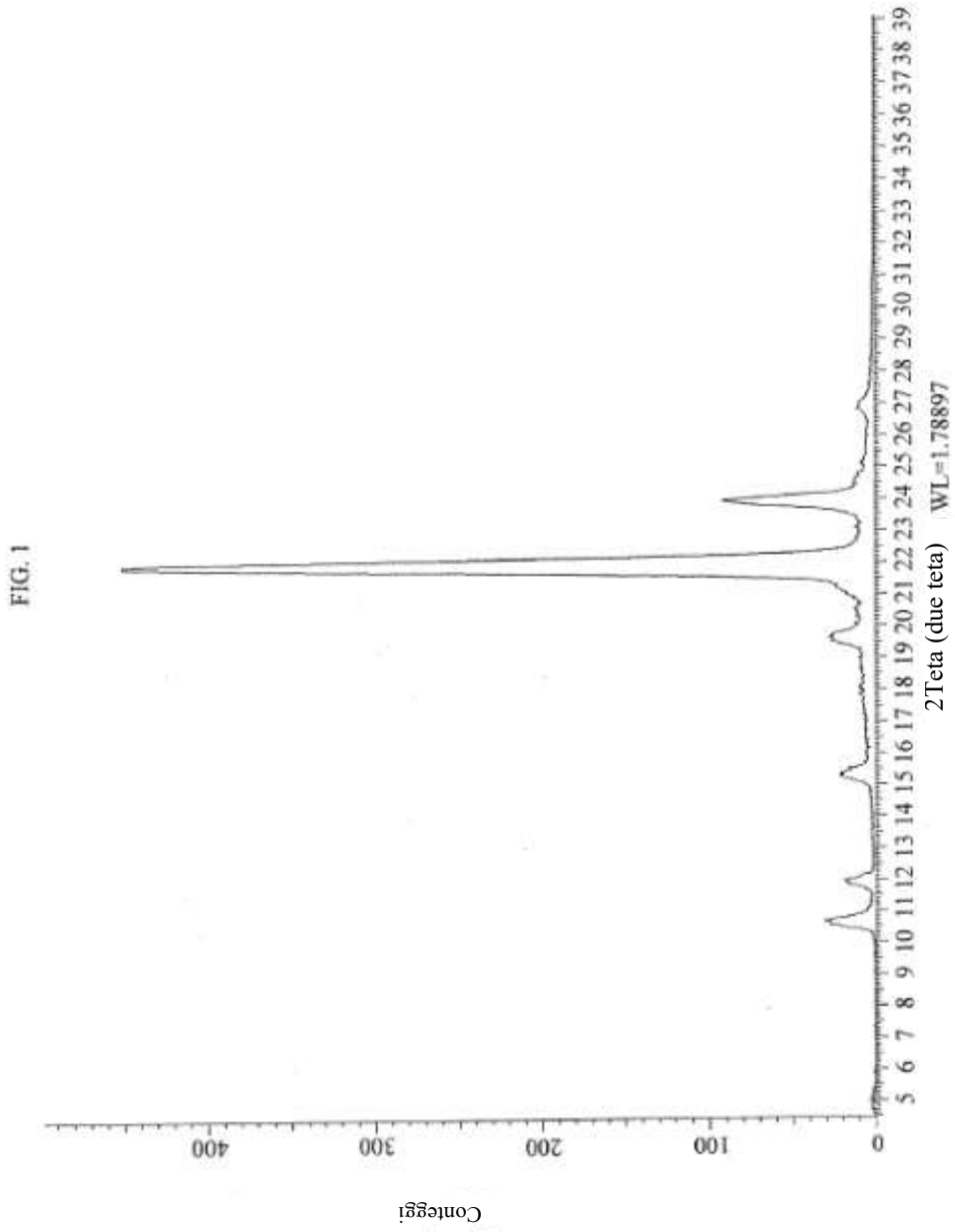


FIG. 2

