

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 4175719

a nome di:

Incyte Corporation

**"Composti di urea triciclici come inibitori di V617F di JAK2"**

DESCRIZIONE**CAMPO TECNICO**

La presente invenzione fornisce composti di urea tricyclici che modulano l'attività della variante V617F di JAK2 e sono utili nel trattamento di malattie correlate alla variante V617F di JAK2, incluso il cancro.

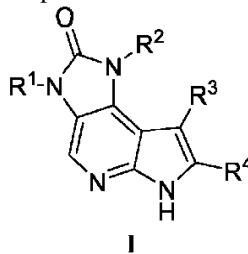
**STATO DELL'ARTE**

La Janus chinasi (JAK) 2 svolge un ruolo fondamentale nella segnalazione da parte di diversi recettori delle citochine. V617F di JAK2 mutante è l'evento molecolare più comune associato a neoplasie mieloproliferative. Il bersagliamento selettivo di V617F di JAK2 mutante può essere utile per trattare varie patologie, risparmiando funzioni di JAK2 essenziali. Questa applicazione è rivolta a questa necessità e ad altre. WO 2011/028864 divulga composti di aza-cicli fusi che inibiscono JAK2.

**SOMMARIO**

Qualsiasi riferimento a metodi di trattamento nei paragrafi successivi di questa descrizione sono da interpretarsi come riferimenti ai composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per uso in un metodo di trattamento del corpo umano (o animale) mediante terapia (o per diagnosi).

La presente invenzione riguarda, *inter alia*, composti di Formula I:



o loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui i membri costitutivi sono definiti nel presente documento.

La presente invenzione fornisce inoltre composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di Formula I, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un trasportatore farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce inoltre metodi per inibire un'attività della variante V617F di JAK2 chinasi comprendente mettere a contatto la chinasi con un composto di Formula I, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

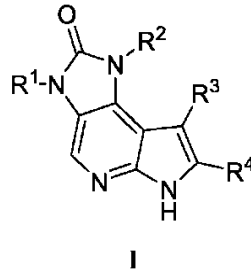
La presente invenzione fornisce inoltre metodi per trattare una malattia o un disturbo associati all'espressione o all'attività della variante V617F di JAK2 chinasi in un paziente somministrando a un paziente una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula I, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce inoltre un composto di Formula I, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in qualsiasi dei metodi descritti nel presente documento.

La presente invenzione fornisce inoltre l'uso di un composto di Formula I, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicinale per l'uso in qualsiasi dei metodi descritti nel presente documento.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA

La presente domanda fornisce composti di Formula I:



o loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui:

$R^1$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^1$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $NHOR^{a11}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ , e  $OS(O)_2R^{b11}$ ;

ciascun  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  sono facoltativamente

sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e11}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2A}$ ;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{16}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}NR^{e21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{e21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{e21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ ,  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{kd1}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$

alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati; o qualsiasi tra R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b21</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f21</sup> e R<sup>g21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h21</sup> e R<sup>i21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub>

alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j21</sup> e R<sup>k21</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j21</sup> e R<sup>k21</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>2B</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a22</sup>, SR<sup>a22</sup>, NHOR<sup>a22</sup>, C(O)R<sup>b22</sup>, C(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, C(O)NR<sup>c22</sup>(OR<sup>a22</sup>), C(O)OR<sup>a22</sup>, OC(O)R<sup>b22</sup>, OC(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)OR<sup>a22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, C(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, C(=NR<sup>e22</sup>)NR<sup>c22</sup>C(=NR<sup>e22</sup>)NR<sup>c22</sup>C(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, S(O)R<sup>b22</sup>, S(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, OS(O)(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f22</sup>R<sup>g22</sup>, OP(O)(OR<sup>h22</sup>)(OR<sup>i22</sup>), P(O)(OR<sup>h22</sup>)(OR<sup>i22</sup>), e BR<sup>j22</sup>R<sup>k22</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>2C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a22</sup>, R<sup>c22</sup>, e R<sup>d22</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a22</sup>, R<sup>c22</sup> e R<sup>d22</sup> sono

facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;  
o qualsiasi tra  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b22}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e22}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f22}$  e  $R^{g22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h22}$  e  $R^{i22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{2C}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a23}$ ,  $SR^{a23}$ ,  $NHOR^{a23}$ ,  $C(O)R^{b23}$ ,  $C(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$ ,  $C(O)OR^{a23}$ ,  $OC(O)R^{b23}$ ,  $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}C(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$ ,  $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ ,  $S(O)R^{b23}$ ,  $S(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $S(O)_2R^{b23}$ ,  $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ ,  $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ , e  $OS(O)_2R^{b23}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2C}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$ , e  $R^{d23}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$  e  $R^{d23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c23}$  e  $R^{d23}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b23}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e23}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $NHOR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $OS(O)_2R^{b3}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f3}R^{g3}$ ,  $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ ,  $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ , e  $BR^{j3}R^{k3}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$ , e  $R^{d3}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$

alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a3</sup>, R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b3</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f3</sup> e R<sup>g3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h3</sup> e R<sup>i3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile,

C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j3</sup> e R<sup>k3</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j3</sup> e R<sup>k3</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, NHOR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>(OR<sup>a31</sup>), C(O)OR<sup>a31</sup>, OC(O)R<sup>b31</sup>, OC(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)OR<sup>a31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, C(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, C(=NR<sup>e31</sup>)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(=NR<sup>e31</sup>)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)R<sup>b31</sup>, S(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, OS(O)(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f31</sup>R<sup>g31</sup>, OP(O)(OR<sup>h31</sup>)(OR<sup>i31</sup>), P(O)(OR<sup>h31</sup>)(OR<sup>i31</sup>), e BR<sup>j31</sup>R<sup>k31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup>, e R<sup>d31</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-

10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup> e R<sup>d31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c31</sup> e R<sup>d31</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b31</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f31</sup> e R<sup>g31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h31</sup> e R<sup>i31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun  $R^{j31}$  e  $R^{k31}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j31}$  e  $R^{k31}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $NOR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ ,  $C(O)NR^{c32}(OR^{a32})$ ,  $C(O)OR^{a32}$ ,  $OC(O)R^{b32}$ ,  $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$ ,  $NR^{32}R^{d32}$ ,  $NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$ ,  $NR^{c32}C(O)R^{b32}$ ,  $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$ ,  $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$ ,  $C(=NR^{e32})R^{b32}$ ,  $C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$ ,  $NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$ ,  $NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}$ ,  $NR^{c32}S(O)R^{b32}$ ,  $NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}$ ,  $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$ ,  $NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}$ ,  $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ ,  $S(O)R^{b32}$ ,  $S(O)NR^{c32}R^{d32}$ ,  $S(O)_2R^{b32}$ ,  $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ ,  $OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}$ ,  $OS(O)_2R^{b32}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f32}R^{g32}$ ,  $OP(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$ ,  $P(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$ , e  $BR^{j32}R^{k32}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a32}$ ,  $R^{c32}$ , e  $R^{d32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a32}$ ,  $R^{c32}$  e  $R^{d32}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c32}$  e  $R^{d32}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un

gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b32}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b32}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e32}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f32}$  e  $R^{g32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h32}$  e  $R^{i32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j32}$  e  $R^{k32}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j32}$  e  $R^{k32}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente

selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>3C</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a33</sup>, SR<sup>a33</sup>, NHOR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>(OR<sup>a33</sup>), C(O)OR<sup>a33</sup>, OC(O)R<sup>b33</sup>, OC(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)OR<sup>a33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)R<sup>b33</sup>, S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, OS(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup>, e R<sup>d33</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup> e R<sup>d33</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c33</sup> e R<sup>d33</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b33</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub>

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e33}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $NHOR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e41})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e41})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e41})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $OS(O)_2R^{b4}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f4}R^{g4}$ ,  $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ ,  $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ , e  $BR^{j4}R^{k4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-

10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b4</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f4</sup> e R<sup>g4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h4</sup> e R<sup>i4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub>

alchile-;

ciascun  $R^{j4}$  e  $R^{k4}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j4}$  e  $R^{k4}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $NHOR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NRC^1R^{d41}$ ,  $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ ,  $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $C(=NR^{e41})R^{b41}$ ,  $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}C(=NR^{e41})NE^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}c(=NR^{e41})R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ ,  $NR^{c41}s(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ,  $S(O)R^{b41}$ ,  $S(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $S(O)_2R^{b41}$ ,  $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ,  $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$ ,  $OS(O)_2R^{b41}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f41}R^{g41}$ ,  $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ ,  $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ , e  $BR^{j41}R^{k41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e41}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f41}$  e  $R^{g41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h41}$  e  $R^{i41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j41}$  e  $R^{k41}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j41}$  e  $R^{k41}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un

gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, OS(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f42</sup>R<sup>g42</sup>, OP(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), P(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), e BR<sup>j42</sup>R<sup>k42</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup>, e R<sup>d42</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4C</sup>

indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b42}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e42}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f42}$  e  $R^{g42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h42}$  e  $R^{i42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{4C}$  è selezionato indipendentemente tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$

alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membro, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a43</sup>, SR<sup>a43</sup>, NHOR<sup>a43</sup>, C(O)R<sup>b43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>(OR<sup>a43</sup>), C(O)OR<sup>a43</sup>, OC(O)R<sup>b43</sup>, OC(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)OR<sup>a43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)R<sup>b43</sup>, S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, OS(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup>, e R<sup>d43</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b43</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile

a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b43}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e43}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^M$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, alo, osso, CN, C(O)OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $SF_5$ ,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^1$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $NHOR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $OS(O)(=NR^{c11})R^{b11}$ , e  $OS(O)_2R^{b11}$ ;

ciascun  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e11}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2A}$ ;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)N^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NRC^{21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d11}$ ,  $NR^{e21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}N^{r^{c21}}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{e21}C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{e21}S(O)^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ ,  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{k21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-

10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b21</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f21</sup> e R<sup>g21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h21</sup> e R<sup>i21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun  $R^{j21}$  e  $R^{k21}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j21}$  e  $R^{k21}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{2B}$  è selezionato indipendentemente tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a22}$ ,  $SR^{a22}$ ,  $NHOR^{a22}$ ,  $C(O)R^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ ,  $C(O)OR^{a22}$ ,  $OC(O)R^{b22}$ ,  $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ ,  $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)2R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)R^{b22}$ ,  $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)_2R^{b22}$ ,  $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $OS(O)_2R^{b22}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f22}R^{g22}$ ,  $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ ,  $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ , e  $BR^{j22}R^{k22}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$ , e  $R^{d22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un

gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b22}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e22}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f22}$  e  $R^{g22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h22}$  e  $R^{i22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente

selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>2C</sup> è selezionato indipendentemente tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a23</sup>, SR<sup>a23</sup>, NHOR<sup>a23</sup>, C(O)R<sup>b23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>(OR<sup>a23</sup>), C(O)OR<sup>a23</sup>, OC(O)R<sup>b23</sup>, OC(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)OR<sup>a23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, C(=NR<sup>e23</sup>)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(=NR<sup>e23</sup>)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)R<sup>b23</sup>, S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, OS(O)(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup>, e R<sup>d23</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b23</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub>

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e23}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

$R^3$  è selezionato tra H, D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $NHOR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NW^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NRC^3S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{e3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $OS(O)_2R^{b3}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f3}R^{g3}$ ,  $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ ,  $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ , e  $BR^{j3}R^{k3}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$ , e  $R^{d3}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-

10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a3</sup>, R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b3</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f3</sup> e R<sup>g3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h3</sup> e R<sup>i3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub>

alchile-;

ciascun  $R^{j3}$  e  $R^{k3}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j3}$  e  $R^{k3}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{3A}$  è selezionato indipendentemente tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $NHOR^{a31}$ ,  $C(O)R^{b31}$ ,  $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$ ,  $C(O)OR^{a31}$ ,  $OC(O)R^{b31}$ ,  $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}C(O)R^{b31}$ ,  $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$ ,  $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $C(=NR^{e31})R^{b31}$ ,  $C(NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ ,  $S(O)R^{b31}$ ,  $S(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $S(O)2R^{b31}$ ,  $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ ,  $OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}$ ,  $OS(O)_2R^{b31}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f31}R^{g31}$ ,  $OP(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$ ,  $P(O)(OR^{h31})(OR^{i31})$ , e  $BR^{i31}R^{k31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b31}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b31}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e31}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f31}$  e  $R^{g31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h31}$  e  $R^{i31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j31}$  e  $R^{k31}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{l31}$  e  $R^{m31}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un

gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>3B</sup> è selezionato indipendentemente tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, NHOR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>(OR<sup>a32</sup>), C(O)OR<sup>a32</sup>, OC(O)R<sup>b32</sup>, OC(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>NR<sup>c32</sup>NR<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>CNR<sup>c32</sup>C(O)OR<sup>a32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)NR<sup>c32</sup>NR<sup>d32</sup>, C(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, C(=NR<sup>e32</sup>)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(NR<sup>e32</sup>)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>b32</sup>, NRC<sup>32</sup>S(O)(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)R<sup>b32</sup>, S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, OS(O)(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f32</sup>R<sup>g32</sup>, OP(O)(OR<sup>h32</sup>)(OR<sup>i32</sup>), P(O)(OR<sup>h32</sup>)(OR<sup>i32</sup>), e BR<sup>j32</sup>R<sup>k32</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3B</sup> sono sostituiti facoltativamente ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup>, e R<sup>d32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b32}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b32}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e32}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f32}$  e  $R^{g32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h32}$  e  $R^{i32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j32}$  e  $R^{k32}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j32}$  e  $R^{k32}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{3C}$  è selezionato indipendentemente tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$

cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a33</sup>, SR<sup>a33</sup>, NOR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>(OR<sup>a33</sup>), C(O)OR<sup>a33</sup>, OC(O)R<sup>b33</sup>, OC(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)OR<sup>a33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)R<sup>b33</sup>, S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, OS(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup>, e R<sup>d33</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup> e R<sup>d33</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c33</sup> e R<sup>d33</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b33</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e

(eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b33</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e33</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

R<sup>4</sup> è selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, NHOR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>(OR<sup>a4</sup>), C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, OS(O)(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f4</sup>R<sup>g4</sup>, OP(O)(OR<sup>h4</sup>)(OR<sup>l4</sup>), P(O)(OR<sup>h4</sup>)(OR<sup>l4</sup>), e BR<sup>j4</sup>R<sup>k4</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup>, e R<sup>d4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b4}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b4}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e4}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f4}$  e  $R^{g4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h4}$  e  $R^{i4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j4}$  e  $R^{k4}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j4}$  e  $R^{k4}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un

gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>NR<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, OS(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f41</sup>R<sup>g41</sup>, OP(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), P(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), e BR<sup>j41</sup>R<sup>k41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup>, e R<sup>d41</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; o qualsiasi tra R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup>

indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e41}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f41}$  e  $R^{g41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h41}$  e  $R^{i41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{i41}$  e  $R^{k41}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{i41}$  e  $R^{k41}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$

alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>), NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, OS(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f42</sup>R<sup>g42</sup>, OP(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), P(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), e BR<sup>j42</sup>R<sup>k42</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup>, e R<sup>d42</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b42</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub>

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e42}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f42}$  e  $R^{g42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h42}$  e  $R^{i42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{4C}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a43}$ ,  $SR^{a43}$ ,  $NHOR^{a43}$ ,  $C(O)R^{b43}$ ,  $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$ ,  $C(O)OR^{a43}$ ,  $OC(O)R^{b43}$ ,

$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ ,  $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$ ,  $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  
 $C(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)R^{b43}$ ,  
 $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $S(O)R^{b43}$ ,  $S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  
 $S(O)_2R^{b43}$ ,  $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ , e  $OS(O)_2R^{b43}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  
 fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$   
 cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  
 $R^{4C}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;  
 ciascun  $R^{a43}$ ,  $R^{c43}$ , e  $R^{d43}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$   
 alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$   
 cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-,  
 in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile  
 a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e  
 (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a43}$ ,  $R^{c43}$  e  $R^{d43}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1,  
 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;  
 o qualsiasi tra  $R^{c43}$  e  $R^{d43}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un  
 gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6  
 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$   
 indipendentemente selezionati;  
 ciascun  $R^{b43}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  
 fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$   
 cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-,  
 in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile  
 a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e  
 (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b43}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4  
 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e43}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^M$  è indipendentemente selezionato tra H, D, OH, alo, osso, CN, C(O)OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $SF_5$ ,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$ ;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti

ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b21}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membro,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a22}$ ,  $SR^{a22}$ ,  $C(O)R^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ ,  $C(O)OR^{a22}$ ,  $C(O)OR^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{a22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)R^{b22}$ ,  $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)_2R^{b22}$ , e

$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$ , e  $R^{d22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b22}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2C}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-,

CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a23</sup>, SR<sup>a23</sup>, C(O)R<sup>b23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>(OR<sup>a23</sup>), C(O)OR<sup>a23</sup>, OC(O)R<sup>b23</sup>, OC(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)OR<sup>a23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)R<sup>b23</sup>, S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup>, e R<sup>d23</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b23</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b23</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , e  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$ , e  $R^{d3}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  e  $R^{d3}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c3}$  e  $R^{d3}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b3}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-

$C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b3}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $C(O)R^{b31}$ ,  $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$ ,  $C(O)OR^{a31}$ ,  $OC(O)R^{b31}$ ,  $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}C(O)R^{b31}$ ,  $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$ ,  $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}S(O)R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$ ,  $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$ ,  $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ ,  $S(O)R^{b31}$ ,  $S(O)R^{c31}R^{d31}$ ,  $S(O)_2R^{b31}$ , e  $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b31}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$

cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3B</sup> è selezionato indipendentemente tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>(OR<sup>a32</sup>), C(O)OR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)OR<sup>a32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)R<sup>b32</sup>, S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup>, e R<sup>d32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup>

indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b32}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b32}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3C}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a33</sup>, SR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>(OR<sup>a33</sup>), C(O)OR<sup>a33</sup>, OC(O)R<sup>b33</sup>, OC(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)OR<sup>a33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)R<sup>b33</sup>, S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3C}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a33}$ ,  $R^{c33}$ , e  $R^{d33}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a33}$ ,  $R^{c33}$  e  $R^{d33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c33}$  e  $R^{d33}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b33}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-

10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b4</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)(O)<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup>, e R<sup>d41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub>

alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b41</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b41</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4B</sup> sono facoltativamente sostituiti

ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$ , e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  e  $R^{d42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c42}$  e  $R^{d42}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b42}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4C}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a43}$ ,  $SR^{a33}$ ,  $C(O)R^{b43}$ ,  $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$ ,  $C(O)OR^{a43}$ ,  $OC(O)R^{b43}$ ,  $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ ,  $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$ ,  $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}S(O)R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $S(O)R^{b43}$ ,  $S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $S(O)_2R^{b43}$ , e  $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ , in cui  $C_{1-6}$

alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>d43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup>, e R<sup>d43</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b43</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>M</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, alo, osso, CN, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-

10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-.

In alcune forme di realizzazione:

R<sup>1</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2A</sup>;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a21</sup>, SR<sup>a21</sup>, C(O)R<sup>b21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>(OR<sup>a21</sup>), C(O)OR<sup>a21</sup>, OC(O)R<sup>b21</sup>, OC(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)R<sup>b21</sup>, S(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> sono

facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;  
 o qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b21}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a22}$ ,  $SR^{a22}$ ,  $C(O)R^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ ,  $C(O)OR^{a22}$ ,  $OC(O)R^{b22}$ ,  $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ ,  $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)R^{b22}$ ,  $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)_2R^{b22}$ , e  $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$ , e  $R^{d22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10

membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a22</sup>, R<sup>c22</sup> e R<sup>d22</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2C</sup> indipendentemente selezionati; o qualsiasi tra R<sup>c22</sup> e R<sup>d22</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>2C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b22</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b22</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2C</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a23</sup>, SR<sup>a23</sup>, C(O)R<sup>b23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>(OR<sup>a23</sup>), C(O)OR<sup>a23</sup>, OC(O)R<sup>b23</sup>, OC(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)OR<sup>a23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)R<sup>b23</sup>, S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$ , e  $R^{d23}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$  e  $R^{d23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c23}$  e  $R^{d23}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b23}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H, D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , e  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$

alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a3</sup>, R<sup>c3</sup>, e R<sup>d3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a3</sup>, R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b3</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>a31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>(OR<sup>a31</sup>), C(O)OR<sup>a31</sup>, OC(O)R<sup>b31</sup>,

OC(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)OR<sup>a31</sup>, NR<sup>c31</sup>C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)R<sup>b31</sup>, S(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup>, e R<sup>d31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup> e R<sup>d31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c31</sup> e R<sup>d31</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b31</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3B</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub>

alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>(OR<sup>a32</sup>), C(O)OR<sup>a32</sup>, OC(O)R<sup>b32</sup>, OC(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)OR<sup>a32</sup>, NR<sup>c32</sup>C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, NR<sup>c32</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)R<sup>b32</sup>, S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup>, e R<sup>d32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b32</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-

$C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b32}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3C}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a33</sup>, SR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>(OR<sup>a33</sup>), C(O)OR<sup>a33</sup>, OC(O)R<sup>b33</sup>, OC(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)OR<sup>a33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)R<sup>b33</sup>, S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3C}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a33}$ ,  $R^{c33}$ , e  $R^{d33}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a33}$ ,  $R^{c33}$  e  $R^{d33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c33}$  e  $R^{d33}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b33}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b4}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b4}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un

gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a42}$ ,  $SR^{a42}$ ,  $C(O)R^{b42}$ ,  $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ ,  $C(O)OR^{a42}$ ,  $OC(O)R^{b42}$ ,  $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ ,  $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ ,  $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ ,  $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ ,  $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ ,  $S(O)R^{b42}$ ,  $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $S(O)_2R^{b42}$ , e  $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$ , e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-

10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c42</sup> e R<sup>d42</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b42</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b42</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>4C</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a43</sup>, SR<sup>a43</sup>, C(O)R<sup>b43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>(OR<sup>a43</sup>), C(O)OR<sup>a43</sup>, OC(O)R<sup>b43</sup>, OC(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)OR<sup>a43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)R<sup>b43</sup>, S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup>, e R<sup>d43</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub>

cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b43</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>M</sup> è indipendentemente selezionato tra H, D, OH, alo, osso, CN, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>1A</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di R<sup>1A</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>1A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a11</sup> e SR<sup>a11</sup>.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$  e  $SR^{a11}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ , e  $SR^{a11}$ , in cui ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ , e  $SR^{a11}$ , in cui ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è  $OR^{a11}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è  $OR^{a11}$ , in cui ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è OH.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ , e  $SR^{a11}$ , in cui ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ , e  $SR^{a11}$ , in cui ciascun  $R^{a11}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH; e in cui uno o più atomi di idrogeno di  $R^1$  sono facoltativamente sostituiti da atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è selezionato tra H, metile, etile, ed idrossietile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è H.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è metile o etile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è metile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^1$  è idrossietile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e (eteroarile a 5-10 membri)-

$C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  
 $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ ,  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{k21}$ , in  
 cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno  
 con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$   
 aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  
 $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NW^{21}S(O)_2$   $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  
 $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  
 $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{k21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$   
 alchinile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente  
 selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$   
 aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  
 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  
 $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ ,  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  
 $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{k21}$ , in  
 cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno  
 con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $NHOR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ ,  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$ ,  $OS(O)_2R^{b21}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f21}R^{g21}$ ,  $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ ,  $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ , e  $BR^{j21}R^{k21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{b21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d11}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-10}$  cicloalchile

di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}S(O)_2S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $N^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$

alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NW^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$

alcoale,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)_2R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)_2R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)_2R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ , e  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)_2R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a21}$ , e  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)_2R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a21}$ , e  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a21}$  e  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati; oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri; e

ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eterocicloalchile a 4-6 membri; e

in cui ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un

eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati; oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{b21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, CN e  $NO_2$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{2B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2C}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN e  $NO_2$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2C}$  è CN.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{2-6}$  alchenile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da CN.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2B}$  è CN o cianometile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2B}$  è CN.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2B}$  è cianometile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, ciclobutile, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui il ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ ; e in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, ciclobutile, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui il ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da  $C_{1-6}$  alchile; e in cui  $C_{1-6}$  alchile  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, ciclobutile, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui il ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da cianometile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, cianometilciclobutile, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, etilammido, metossietilammido e piperidinilcarbonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi e piperidinilcarbonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati tra metile, ciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile; in cui ciascun ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da un sostituente di  $R^{2B}$  che è  $C_{1-6}$  alchile, e in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$  selezionati indipendentemente tra metile, cianometilciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati tra

metile, metossi, etilammido, metossietilammido e piperidinilcarbonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati tra metile, metossi e piperidinilcarbonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono

ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri, in cui fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri, in cui fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri, in cui  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10

membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri, in cui fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $C(O)R^{b31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-,

(eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, SR<sup>a31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, SR<sup>a31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub>

alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, e SO<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a31</sup>, e SO<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, C(O)R<sup>b31</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, e OR<sup>a31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati, e in cui ciascuno tra R<sup>a31</sup> e R<sup>b31</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile, e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, e OR<sup>a31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente

sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati, e in cui ciascun  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-, CN e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-6}$

cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN, e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di ciascuno tra  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di ciascuno tra  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è selezionato indipendentemente tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di ciascuno tra  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è selezionato indipendentemente tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$ , e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di ciascun  $R^{b31}$  è

facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con fenile, in cui il fenile è facoltativamente sostituito con metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonilfenile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati, in cui ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; e ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonilfenile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN, e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati, in cui ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,

$C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$  e ciascun  $R^{b33}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ,

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; e

e ciascun  $R^{b33}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonile;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, ed eterocicloalchile a 4-6 elementi; e in cui ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ ,

in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra D, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, CN e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra CN e  $C(O)OR^{a32}$ .

In alcune forme di realizzazione, in cui ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, in cui ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, in cui ciascun  $R^{a32}$  è H.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra CN e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, morfolinile, CN, tetraidropiraniolossi, metilcarbonile e  $C(O)OH$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra morfolinile, CN, tetraidropiraniolossi, metilcarbonile e  $C(O)OH$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra CN e  $C(O)OH$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiraniolossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiraniolo, azabicyclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile,

tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile, in cui etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile, e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>3</sup> è selezionato tra H, etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile, in cui etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, (metilsolfonilfenile)metilcarbonile e metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>3</sup> è selezionato tra H, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile, in cui fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno

da uno o due gruppi  $R^{3A}$  indipendentemente selezionato tra metile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile e metilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^3$  è selezionato tra H, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile e piridile, in cui fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati tra ciano, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, benzile e carbossibenzile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C^{1-6}$  alchile,  $C^{2-6}$  alchenile,  $C^{2-6}$  alchinile,  $C^{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$

cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>4</sup> è selezionato tra alo, C<sub>2-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui C<sub>2-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>4</sup> è selezionato tra alo, C<sub>2-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui C<sub>2-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>4</sup> è selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri,

eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10

membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1,

2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{2-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-6}$  cicloalchile e fenile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-6}$  cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a4}$  e  $R^{b4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a4}$  e  $R^{b4}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b4}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b4}$  è H.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b4}$  è  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-6}$  cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-6}$  cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{3-6}$  cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c4}$  e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H e ciclopropile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^{c4}$  è H e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{3-6}$  cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^{c4}$  è H e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H e ciclopropile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^{c4}$  è H e  $R^{d4}$  è ciclopropile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ , e  $C(O)OR^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a

4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, e C(O)OR<sup>a41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; in cui ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e in cui ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, e C(O)R<sup>b41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; in cui ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e in cui ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup> in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2

sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e  $C(O)R^{b41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{b41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{b41}$ ,  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b41}$  è H.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{b41}$  è  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c41}$  è H.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{c41}$  è  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{d41}$  è H.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{d41}$  è  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione:

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ , e  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$  in cui  $C_{1-6}$  alchile,

eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; e ciascun R<sup>a41</sup>, R<sup>b41</sup>, R<sup>c41</sup>, e R<sup>d41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri.

In alcune forme di realizzazione:

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup> in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; e ciascun R<sup>a41</sup> e R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e ciascun R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, e C<sub>3-6</sub> cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione:

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup> in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; e ciascun R<sup>a41</sup> e R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e ciascun R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>3-6</sub> cicloalchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e C(O)R<sup>b41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; e in

cui ciascun  $R^{b41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, ciano, idrossi, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile e piridilmetile, in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile e piridilmetile, in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, ciano, idrossi, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, etile, 2-metilpropile, difluoroetile, idrossi, ciano, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati da  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, etile, 2-metilpropile, difluoroetile, idrossi, ciano, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2

sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati da  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{b42}$ ,  $R^{c42}$ , e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{b42}$ ,  $R^{c42}$  e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{b42}$ ,  $R^{c42}$ , e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile, e  $C_{2-6}$  alchinile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile e in cui ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, etile, 2-metilpropile, difluoroetile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati da  $C_{1-6}$  alchile,

OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile e in cui ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, etile, 2-metilpropile, difluoroetile, idrossi, ciano, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiraniolossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati da C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile e in cui ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile, in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati da C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile, in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati da C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, R<sup>4</sup> è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropirane, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-

pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  selezionati indipendentemente da CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile;

in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi e piridilmetile;

in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  selezionati indipendentemente da CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile;

in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, in cui ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H, e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi e piridilmetile;

in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti

ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, in cui ciascun  $R^{42}$  è indipendentemente selezionato tra H, e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile e piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  selezionati indipendentemente da fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile;

in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati tra

fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile;

in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ .

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  selezionati indipendentemente da fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile;

in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, piperidinilmetile e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione,  $R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati tra fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, e piridilmetile;

in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene, 1,1-diossido, piperidinilmetile e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ , in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di ciascuno tra  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ;

ciascun  $R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ , e  $C(O)OR^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-

di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;  
 ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{b41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, fenile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri;  
 ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile; e  
 ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$

indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ ;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; e

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ , e  $C(O)OR^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,

(eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3B</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, e C(O)OR<sup>a32</sup>;

R<sup>4</sup> è selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui C<sup>1-6</sup> alchile, C<sup>2-6</sup> alchenile, C<sup>2-6</sup> alchinile, C<sup>6-10</sup> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati; e

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, e C(O)OR<sup>a41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione:

R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di R<sup>1A</sup> indipendentemente selezionati;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10

membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a21</sup>, SR<sup>a21</sup>, C(O)R<sup>b21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)OR<sup>a21</sup>, OC(O)R<sup>b21</sup>, OC(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)R<sup>b21</sup>, S(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>2A</sup> è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

R<sup>3</sup> è selezionato tra H, D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 elementi, eterocicloalchile a 4-10 elementi, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 elementi)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 elementi)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 elementi, eterocicloalchile a 4-10 elementi, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 elementi)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 elementi)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3B</sup> è indipendentemente selezionato tra D, alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, e C(O)OR<sup>a32</sup>;

R<sup>4</sup> è selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-,

(eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui C<sup>1-6</sup> alchile, C<sup>2-6</sup> alchenile, C<sup>2-6</sup> alchinile, C<sup>6-10</sup> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati; e

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, e C(O)OR<sup>a41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati.

In alcune forme di realizzazione:

R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, OR<sup>a21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, e S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>3-10</sub> cicloalchile di R<sup>2A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub>

alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{b21}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ , in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è selezionato indipendentemente tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di ciascuno tra  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

$R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, e  $C_{3-6}$  cicloalchile;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ , e  $C(O)NR^{c41}R^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{3-6}$  cicloalchile;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile; e

ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ , e  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ;

ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$

alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a31}$ , e  $SO_2R^{b31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$  e  $C(O)OR^{a32}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

$R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$

alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, e C(O)R<sup>b41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e

ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione:

R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a21</sup> e C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>;

ciascun R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile; in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri;

R<sup>3</sup> è selezionato tra H, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri ed eterocicloalchile a 4-10 membri di R<sup>3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>3-6</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6

membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN, e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra CN e  $C(O)OR^{a32}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

$R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)2R^{b4}$ , in cui  $C^{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e  $C(O)R^{b41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b41}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH;

$R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicciclo[3.2.1]ottanile, bicciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicciclo[3.2.1]ottanile, bicciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$ ;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, ciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido,

piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui ciascun ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da un sostituente di  $R^{2B}$  che è  $C_{1-6}$  alchile e in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H, etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile, in cui etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi  $R^{3A}$ ;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile;

$R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ ;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2

sostituenti di R<sup>4B</sup>;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e  
ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

In alcune forme di realizzazione:

R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi R<sup>2A</sup>;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, etilammido, metossietilammido e piperidinilcarbonile;

R<sup>3</sup> è selezionato tra H, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicyclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile, in cui fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicyclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi R<sup>3A</sup>;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile e metilsolfonile;

R<sup>4</sup> è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4A</sup>;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile,

piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ ;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile; e

ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile.

In alcune forme di realizzazione:

$R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH;

$R^2$  è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$ ;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, metossi e piperidinilcarbonile;

$R^3$  è selezionato tra H, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile e piridile, in cui fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi  $R^{3A}$ ;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra ciano, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, benzile e carbossibenzile;

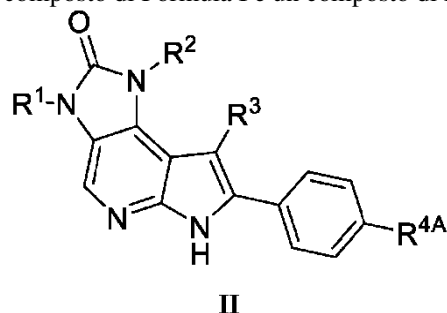
$R^4$  è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, e piridile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ ;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile e piridilmetile, in cui metile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da

1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ ; e

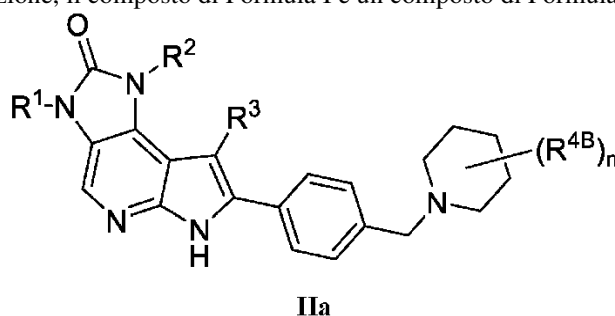
ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I è un composto di Formula II:



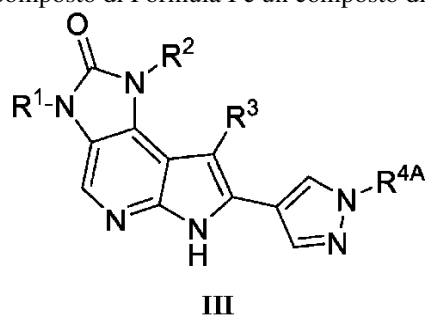
o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui le variabili  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{4A}$  sono definite secondo le definizioni fornite nel presente documento per i composti di Formula I.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I è un composto di Formula IIa:



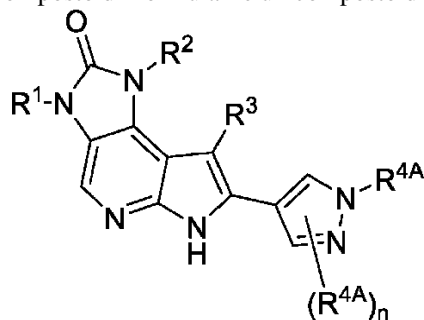
o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui  $n$  è 0, 1, 2, 3 o 4; e le variabili  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{4B}$  sono definite secondo le definizioni fornite nel presente documento per i composti di Formula I.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I è un composto di Formula III:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui le variabili  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{4A}$  sono definite secondo le definizioni fornite nel presente documento per i composti di Formula I.

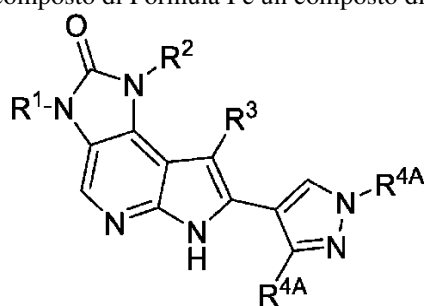
In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I è un composto di Formula IV:



IV

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui  $n$  è 0, 1, o 2; e le variabili  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^{4A}$  sono definite secondo le definizioni fornite nel presente documento per i composti di Formula I.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I è un composto di Formula V:



V

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui le variabili  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{4A}$  sono definite secondo le definizioni fornite nel presente documento per i composti di Formula I.

In alcune forme di realizzazione, il composto fornito nel presente documento è selezionato tra:

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(benzofuran-5-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-

d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-(2-idrossietil)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(1,1-diossidotetraidrotiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(4-((metil(3-(metilsolfonil)propil)ammino)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(3-fluoro-4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(terz-butil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-3-etil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-(tetraidro-2H-piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(2-osso-2-(piperidin-1-il)etil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(terz-butil)-8-(4-metossicicloes-1-en-1-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile;

1-(4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

acido 4-((4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-1H-pirazol-1-il)metil)benzoico;

1-ciclopentil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-

b]piridin-2(1H)-one;

1-(4-(1-ciclopentil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-(4-(1-ciclopentil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-ciclopentil-8-(4-metossicicloes-1-en-1-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-8-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-ciclopropil-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(6-metossipiridin-3-il)-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

4-(1-isopropil-3-metil-2-osso-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

1,3-dimetil-8-fenil-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1,3-dimetil-8-fenil-7-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(2-idrossietil)-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-isobutiril-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-(biciclo[2.2.1]eptan-2-il)-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one; e

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-(4-(3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(4-(1-morfolinociclopropil)fenil)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2-metossietil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-

*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

(*S*)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2*H*-piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(piridin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-isopropil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(6-isoprossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(6-((tetraidro-2*H*-piran-4-il)ossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(6-(piridin-3-ilossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(cicloes-1-en-1-il)-1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(2-idrossietil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-(1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il)ciclopropan-1-carbonitrile;

*N*-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)-2-metossiacetammide;

*N*-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetammide;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(2-morfolinotiazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-8-(isochinolin-6-il)-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(croman-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(6-(piperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-

metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(5-(metilsolfonil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-8-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(1-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4-(((tetraidro-2H-piran-4-il)ossi)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(3-azabicciclo[4.1.0]eptan-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

4-(1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-*N,N*-dimetilbenzammide;

3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one;

7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one;

7-(5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one;

metil (1*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)-8-azabicciclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato;

(1*S*)-3-(7-(4-metossifenil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)-*N*-metil-8-azabicciclo[3.2.1]ottan-8-carbossammide;

7-(ciclopropil(idrossi)metil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

4-((1-isopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il)metil)benzonnitrile;

1-ciclopentil-7-etil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-*N*-ciclopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carbossammide;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(metilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(feniletinil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-((1*S*,3*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)acetonnitrile;

2-((1*S*,4*S*)-4-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonnitrile;

2-((1*S*,4*S*)-4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonnitrile;

metil ((1*S*,3*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

etil ((1*S*,3*S*)-3-(8-(4-cianofenil)-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

etil ((1*S*,3*S*)-3-(8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(1-(2-(4-(metilsolfonil)fenil)acetil)piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-((1*S*,4*S*)-4-(7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonitrile;

7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-(1-(4-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetonitrile; e

4-(3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)benzonitrile;

o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

Occorre ulteriormente apprezzare che determinate caratteristiche dell'invenzione, le quali sono, per chiarezza, descritte nel contesto di forme di realizzazione separate, possono anche essere fornite in combinazione in una singola forma di realizzazione. Al contrario, varie caratteristiche dell'invenzione che sono, per brevità, descritte nel contesto di una singola forma di realizzazione, possono anche essere fornite separatamente o in qualsiasi sottocombinazione adatta.

In vari punti nella presente descrizione, sono descritti sostituenti di collegamento bivalenti. È inteso, nello specifico, che ciascun sostituito di collegamento bivalente include le forme sia in avanti sia indietro del sostituito di collegamento. Per esempio, -NR(CR'R")<sub>n</sub>- include sia -NR(CR'R")<sub>n</sub>- sia -(CR'R")<sub>n</sub>NR-. Laddove la struttura richiede chiaramente un gruppo di collegamento, le variabili di Markush elencate per quel gruppo sono intese essere gruppi di collegamento.

Il termine "a n membri", in cui n è un numero intero, tipicamente descrive il numero di atomi formanti anello in una porzione funzionale in cui il numero di atomi formanti anello è n. Ad esempio, piperidinile è un esempio di

anello di eterocicloalchile a 6 membri, pirazolile è un esempio di anello di eteroarile a 5 membri, piridile è un esempio di anello di eteroarile a 6 membri e 1,2,3,4-tetraidro-naftalene è un esempio di un gruppo cicloalchile a 10 membri.

Come usata nel presente documento, la frase "facoltativamente sostituito" significa non sostituito o sostituito. I sostituenti sono indipendentemente selezionati e la sostituzione può essere in qualsiasi posizione accessibile chimicamente. Come usato nel presente documento, il termine "sostituito" indica che un atomo di idrogeno è rimosso e sostituito da un sostituyente. Un unico sostituyente bivalente, ad esempio, osso, può sostituire due atomi di idrogeno. Resta inteso che la sostituzione in corrispondenza di un dato atomo è limitata da valenza.

Come usato nel presente documento, la frase "ciascuna 'variabile' è indipendentemente selezionata tra" indica sostanzialmente la stessa cosa di "in ciascuna occorrenza 'variabile' è selezionata tra".

In tutte le definizioni, il termine " $C_{n-m}$ " indica un intervallo che include gli estremi, in cui  $n$  e  $m$  sono numeri interi e indicano il numero di atomi di carbonio. Esempi includono  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  e simili.

Come usato nel presente documento, il termine " $C_{n-m}$  alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo idrocarburico saturo che può essere a catena lineare o ramificato, avendo da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Esempi di porzioni funzionali alchile includono, ma senza limitazione, gruppi chimici come metile (Me), etile (Et),  $n$ -propile ( $n$ -Pr), isopropile (iPr),  $n$ -butile, *terz*-butile, isobutile, *sec*-butile, omologhi superiori come 2-metil-1-butile,  $n$ -pentile, 3-pentile,  $n$ -esile, 1,2,2-trimetilpropile, e simili. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchile contiene da 1 a 6 atomi di carbonio, da 1 a 4 atomi di carbonio, da 1 a 3 atomi di carbonio o da 1 a 2 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, " $C_{n-m}$  alchenile" si riferisce a un gruppo alchile avente uno o più doppi legami carbonio-carbonio e avente da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Gruppi alchenile esemplificativi includono, ma senza limitazione, etenile,  $n$ -propenile, isopropenile,  $n$ -butenile, *sec*-butenile e simili. In alcune forme di realizzazione, la porzione funzionale alchenile contiene da 2 a 6, da 2 a 4 o da 2 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, " $C_{n-m}$  alchinile" si riferisce a un gruppo alchile avente uno o più tripli legami carbonio-carbonio e avente da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Gruppi alchinile esemplificativi includono, ma

senza limitazione, etinile, propin-1-ile, propin-2-ile e simili. In alcune forme di realizzazione, la porzione funzionale alchinile contiene da 2 a 6, da 2 a 4 o da 2 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, il termine " $C_{n-m}$  alcossi", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -O-alcile, in cui il gruppo alcile ha da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Gruppi alcossi esemplificativi includono, ma senza limitazioni, metossi, etossi, propossi (ad esempio  $n$ -propossi e isopropossi), butossi (ad esempio,  $n$ -butossi e *terz*-butossi) e simili. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alcile ha da 1 a 6, da 1 a 4, da 1 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, il termine "ammino" si riferisce a un gruppo di formula  $-NH_2$ .

Come usato nel presente documento, il termine "arile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo idrocarburo aromatico, che può essere monociclico o policiclico (ad esempio, avente 2, 3 o 4 anelli fusi). Il termine " $C_{n-m}$  arile" si riferisce a un gruppo arile avente da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Gruppi arile includono, ad esempio, fenile, naftile, antracenile, fenantrenile, indanile, indenile e simili. In alcune forme di realizzazione, i gruppi arile hanno da 5 a 10 atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, il gruppo arile è fenile o naftile. In alcune forme di realizzazione, l'arile è fenile.

Come usato nel presente documento, "alo" si riferisce a F, Cl, Br, o I. In alcune forme di realizzazione, un alo è F, Cl, o Br. In alcune forme di realizzazione, un alo è F o Cl. In alcune forme di realizzazione, un alo è F. In alcune forme di realizzazione, un alo è Cl.

Come usato nel presente documento, " $C_{n-m}$  aloalcossi" si riferisce a un gruppo di formula -O-alochile avente da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. Gruppi aloalcossi esemplificativi includono  $OCF_3$  e  $OCHF_2$ . In alcune forme di realizzazione, il gruppo aloalcossi è solo fluorurato. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alcile ha da 1 a 6, da 1 a 4, da 1 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, il termine " $C_{n-m}$  aloalchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo alcile avente da un atomo di alogeno a  $2s+1$  atomi di alogeno che possono essere uguali o diversi, dove " $s$ " è il numero di atomi di carbonio nel gruppo alcile, in cui il gruppo alcile ha da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, il gruppo aloalchile è solo fluorurato. In alcune

forme di realizzazione, il gruppo alchile ha da 1 a 6, da 1 a 4, da 1 a 3 atomi di carbonio. Gruppi aloalchile esemplificativi includono  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$  e simili.

Come usato nel presente documento, il termine "carbonile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo  $-\text{C}(\text{O})-$ .

Come usato nel presente documento, il termine " $\text{C}_{n-m}$  alchilcarbonile" si riferisce a un gruppo di formula  $-\text{C}(\text{O})-$  alchile, in cui il gruppo alchile ha da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchile ha da 1 a 6, da 1 a 4, da 1 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, il termine " $\text{C}_{n-m}$  alchilsolfonile" si riferisce a un gruppo di formula  $-\text{S}(\text{O})_2-$  alchile, in cui il gruppo alchile ha da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, il gruppo alchile ha da 1 a 6, da 1 a 4, da 1 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nella presente, il termine "carbossi" si riferisce a un gruppo di formula  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

Come usato nel presente documento, il termine " $\text{di}(\text{C}_{n-m}$ -alchil)ammino" si riferisce a un gruppo di formula  $-\text{N}(\text{alchile})_2$ , in cui i due gruppi alchile hanno ciascuno, indipendentemente, da  $n$  a  $m$  atomi di carbonio. In alcune forme di realizzazione, ciascun gruppo alchile ha indipendentemente da 1 a 6, da 1 a 4 o da 1 a 3 atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, "cicloalchile" si riferisce a idrocarburi ciclici non aromatici inclusi gruppi alchile e alchenile ciclizzati. Gruppi cicloalchile possono includere gruppi mono- o policiclici (ad esempio, aventi 2 anelli fusi), spirocicli e anelli a ponte (ad esempio, un gruppo bicicloalchile a ponte). Gli atomi di carbonio che formano l'anello di un gruppo cicloalchile possono essere facoltativamente sostituiti con osso o zolfo (ad esempio,  $\text{C}(\text{O})$  o  $\text{C}(\text{S})$ ). Sono anche incluse nella definizione di cicloalchile porzioni funzionali che hanno uno o più anelli aromatici fusi all'anello cicloalchile (ossia aventi un legame in comune con l'anello cicloalchile), per esempio, benzo o tienil-derivati di ciclopentano, cicloesano e simili. Un gruppo cicloalchile contenente un anello aromatico fuso può essere attaccato mediante qualsiasi atomo formante anello includente un atomo formante anello dell'anello aromatico fuso. I gruppi cicloalchile possono avere 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 atomi di carbonio formanti anello (ossia  $\text{C}_{3-10}$ ). In alcune forme di realizzazione, il cicloalchile è un cicloalchile

monociclico o biciclico  $C_{3-10}$ . In alcune forme di realizzazione, il cicloalchile è un  $C_{3-7}$  cicloalchile monociclico. In alcune forme di realizzazione, il cicloalchile è un  $C_{4-7}$  cicloalchile monociclico. In alcune forme di realizzazione, il cicloalchile è uno  $C_{4-10}$  spirociclo o cicloalchile a ponte (ad esempio, un gruppo bicicloalchile a ponte). Gruppi cicloalchile esemplificativi includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, ciclopentenile, cicloesenile, cicloesadienile, cicloeptatrienile, norbornile, norpinile, norcarnile, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentile, biciclo[2.1.1]esile, biciclo[2.2.1]eptanile, biciclo[3.1.1]eptanile, biciclo[2.2.2]ottanile, spiro[3.3]eptanile, e simili. In alcune forme di realizzazione, cicloalchile è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile o cicloesile.

Come usato nel presente documento, "eteroarile" si riferisce a un eterociclo aromatico monociclico o policiclico (ad esempio, avente 2 anelli fusi) avente almeno un membro ad anello di eteroatomo selezionato tra N, O, S e B. In alcune forme di realizzazione, l'anello di eteroarile ha 1, 2, 3, o 4 membri ad anello di eteroatomo indipendentemente selezionati tra N, O, S e B. In alcune forme di realizzazione, qualsiasi N formante anello in una porzione funzionale di eteroarile può essere un N-ossido. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile è un eteroarile monociclico o biciclico a 5-10 membri avente 1, 2, 3, o 4 elementi di anello di eteroatomo indipendentemente selezionati tra N, O, S, e B. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile è un eteroarile monociclico o biciclico a 5-10 membri avente 1, 2, 3, o 4 membri di anello di eteroatomo indipendentemente selezionati tra N, O, e S. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile è un eteroarile monociclico a 5-6 membri avente 1 o 2 membri di anello di eteroatomo indipendentemente selezionati tra N, O, S, e B. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile è un eteroarile monociclico a 5-6 membri avente 1 o 2 membri di anello di eteroatomo indipendentemente selezionati tra N, O, e S. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroarile contiene da 3 a 10, da 4 a 10, da 5 a 10, da 5 a 7, da 3 a 7, o da 5 a 6 atomi formanti l'anello. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroarile ha da 1 a 4 eteroatomi formanti anello, da 1 a 3 eteroatomi formanti anello, da 1 a 2 eteroatomi formanti anello o 1 eteroatomo formante anello. Quando il gruppo eteroarile contiene più di un membro di anello di eteroatomo, gli eteroatomi possono essere uguali o diversi. Gruppi eteroarile esemplificativi includono, ma senza limitazione, tienile (o tiofenile), furile (o furanile), pirrolile, imidazolile, tiazolile, ossazolile, pirazolile,

isotiazolile, isossazolile, 1,2,3-triazolile, tetrazolile, 1,2,3-tiadiazolile, 1,2,3-ossadiazolile, 1,2,4-triazolile, 1,2,4-tiadiazolile, 1,2,4-ossadiazolile, 1,3,4-triazolile, 1,3,4-tiadiazolile, 1,3,4-ossadiazolile e 1,2-diidro-1,2-azaborina, piridinile, pirimidinile, pirazinile, piridazinile, azolile, triazolile, tiadiazolile, chinolinile, isochinolinile, indolile, benzotiofenile, benzofuranile, benzisossazolile, imidazo[1,2-b]tiazolile, purinile, triazinile, tieno[3,2-b]piridinile, imidazo[1,2-a]piridinile, 1,5-naftiridinile, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinile, triazolo[4,3-a]piridinile, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinile, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinile, pirazolo[1,5-a]piridinile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, indazolile e simili.

Come usato nel presente documento, "eterocicloalchile" si riferisce a eterocicli monociclici o policiclici aventi almeno un anello non aromatico (anello saturo o parzialmente insaturo), in cui uno o più degli atomi di carbonio che formano l'anello dell'eterocicloalchile è sostituito da un eteroatomo selezionato tra N, O, S e B, e in cui gli atomi di carbonio che formano l'anello e gli eteroatomi di un gruppo eterocicloalchile possono essere facoltativamente sostituiti da uno o più osso o solfuro (ad esempio, C(O), S(O), C(S), o S(O)<sub>2</sub> eccetera). Quando un atomo di carbonio che forma l'anello o l'eteroatomo di un gruppo eterocicloalchile è facoltativamente sostituito da uno o più osso o solfuro, O o S di detto gruppo è *in aggiunta* al numero di atomi che formano l'anello specificato nel presente documento (ad esempio, 1-metil-6-osso-1,6-diidropiridazin-3-ile è un gruppo eterocicloalchile a 6 membri, in cui un atomo di carbonio che forma l'anello è sostituito con un gruppo osso, e in cui il gruppo eterocicloalchile a 6 membri è ulteriormente sostituito con un gruppo metile). Gruppi eterocicloalchile includono sistemi monociclici e policiclici (ad esempio, aventi 2 anelli fusi). Inclusi nell'eterocicloalchile ci sono gruppi eterocicloalchile monociclici e policiclici da 3 a 10, da 4 a 10, da 5 a 10, da 4 a 7, da 5 a 7, o da 5 a 6 membri. Gruppi eterocicloalchile possono anche includere spirocicli e anelli a ponte (ad esempio, un anello bieterocicloalchile a ponte da 5 a 10 membri avente uno o più degli atomi di carbonio che formano l'anello sostituiti da un eteroatomo indipendentemente selezionato tra N, O, S, e B). Il gruppo eterocicloalchile può essere attaccato mediante un atomo di carbonio che forma l'anello o un eteroatomo che forma l'anello. In alcune forme di realizzazione il gruppo eterocicloalchile contiene da 0 a 3 doppi legami. In alcune forme di realizzazione il gruppo eterocicloalchile contiene da 0 a 2 doppi legami.

Altresì incluse nella definizione di eterocicloalchile vi sono porzioni funzionali che hanno uno o più anelli

aromatici fusi con (ossia, aventi un legame in comune con) l'anello eterociclico non aromatico, per esempio, derivati benzo o tienile di piperidina, morfolina, azepina, eccetera. Un gruppo eterocicloalchile contenente un anello aromatico fuso può essere attaccato mediante qualsiasi atomo che forma l'anello incluso un atomo che forma l'anello dell'anello aromatico fuso. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eterocicloalchile contiene da 3 a 10 atomi che formano l'anello, da 4 a 10 atomi che formano l'anello, da 3 a 7 atomi che formano l'anello, o da 5 a 6 atomi che formano l'anello. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eterocicloalchile ha da 1 a 4 eteroatomi, da 1 a 3 eteroatomi, da 1 a 2 eteroatomi o 1 eteroatomo. In alcune forme di realizzazione, l'eterocicloalchile è un eterocicloalchile monociclico a 4-6 membri avente 1 o 2 eteroatomi indipendentemente selezionati tra N, O, S e B e aventi uno o più membri di anello ossidati. In alcune forme di realizzazione, l'eterocicloalchile è un eterocicloalchile monociclico o biciclico a 5-10 membri avente 1, 2, 3, o 4 eteroatomi indipendentemente selezionati tra N, O, S e B e aventi uno o più membri di anello ossidati. In alcune forme di realizzazione, l'eterocicloalchile è un eterocicloalchile monociclico o biciclico da 5 a 10 membri avente 1, 2, 3 o 4 eteroatomi indipendentemente selezionati tra N, O e S e aventi uno o più membri di anello ossidati. In alcune forme di realizzazione, l'eterocicloalchile è un eterocicloalchile monociclico da 5 a 6 membri avente 1, 2, 3 o 4 eteroatomi indipendentemente selezionati tra N, O, e S e aventi uno o più membri di anello ossidati.

Gruppi eterocicloalchile esemplificativi includono pirrolidin-2-one (o 2-ossopirrolidinile), 1,3-isossazolidin-2-one, piranile, tetraidropiranile, ossetanile, azetidile, morfolino, tiomorfolino, piperazinile, tetraidrofurano, tetraidrotienile, piperidinile, pirrolidinile, isossazolidinile, isotiazolidinile, pirazolidinile, ossazolidinile, tiazolidinile, imidazolidinile, azepanile, 1,2,3,4-tetraidroisochinolina, benzazapene, azabicyclo[3.1.0]esanile, diazabicyclo[3.1.0]esanile, ossobicyclo[2.1.1]esanile, azabicyclo[2.2.1]eptanile, diazabicyclo[2.2.1]eptanile, azabicyclo[3.1.1]eptanile, diazabicyclo[3.1.1]eptanile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, diazabicyclo[3.2.1]ottanile, ossobicyclo[2.2.2]ottanile, azabicyclo[2.2.2]ottanile, azaadamantanile, diazaadamantanile, osso-adamantanile, azaspiro[3.3]eptanile, diazaspiro[3.3]eptanile, osso-azaspiro[3.3]eptanile, azaspiro[3.4]ottanile, diazaspiro[3.4]ottanile, osso-azaspiro[3.4]ottanile, azaspiro[2.5]ottanile, diazaspiro[2.5]ottanile, azaspiro[4.4]nonanile, diazaspiro[4.4]nonanile, osso-azaspiro[4.4]nonanile, azaspiro[4.5]decanile,

diazaspiro[4.5]decanile, diazaspiro[4.4]nonanile, osso-diazaspiro[4.4]nonanile, ossodiidropiridazinile, osso-2,6-diazaspiro[3.4]ottanile, ossoesaidropirrolo[1,2-a]pirazinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, 3-ossopiperazinile, ossopirrolidinile, osso-piridinile e simili.

Come usato nel presente documento, " $C_{o-p}$  cicloalchil- $C_{n-m}$  alchile-" si riferisce a un gruppo di formula cicloalchil-alchilene-, in cui il cicloalchile ha da o a p atomi di carbonio e il gruppo di collegamento alchilene ha da n a m atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, " $C_{o-p}$  aril- $C_{n-m}$  alchile-" si riferisce a un gruppo di formula arilalchilene-, in cui l'arile ha da o a p atomi di carbonio e il gruppo di collegamento alchilene ha da n a m atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, il termine "eteroaril- $C_{n-m}$  alchile" si riferisce a un gruppo di formula eteroaril-alchilene-, in cui il gruppo di collegamento alchilene ha da n a m atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento "eterocicloalchil- $C_{n-m}$  alchile-" si riferisce a un gruppo di formula eterocicloalchil-alchilene-, in cui il gruppo di collegamento alchilene ha da n a m atomi di carbonio.

Come usato nel presente documento, un "gruppo di collegamento alchile" è un gruppo di collegamento alchile a catena lineare o ramificata bivalente ("gruppo alchilene"). Per esempio, " $C_{o-p}$  cicloalchil- $C_{n-m}$  alchile-", " $C_{o-p}$  aril- $C_{n-m}$  alchile-", "fenil- $C_{n-m}$  alchile-", "eteroaril- $C_{n-m}$  alchile-", ed "eterocicloalchil- $C_{n-m}$  alchile-" contengono gruppi di collegamento alchile. Esempi di "gruppi di collegamento alchile" o "gruppi alchilene" includono metilene, etan-1,1-diile, etan-1,2-diile, propan-1,3-diile, propan-1,2-diile, propan-1,1-diile e simili.

In alcuni punti, le definizioni o le forme di realizzazione si riferiscono ad anelli specifici (ad esempio, un anello di azetidina, un anello di piridina, eccetera). Se non diversamente indicato, questi anelli possono essere attaccati a qualsiasi membro di anello purché la valenza dell'atomo non sia superata. Per esempio, un anello di azetidina può essere attaccato a qualsiasi posizione dell'anello, mentre un anello piridin-3-ile è attaccato alla posizione 3.

Come usato nel presente documento, il termine "osso" si riferisce a un atomo di ossigeno (cioè =O) come sostituente bivalente, che forma un gruppo carbonile quando attaccato a un carbonio (ad esempio, C=O o C(O)), o attaccato a un eteroatomo di azoto o zolfo che forma un gruppo nitroso, solfinile o solfonile.

Come usato nel presente documento, il termine "indipendentemente selezionato tra" indica che ciascuna

occorrenza di una variabile o sostituente (per esempio, ciascun  $R^M$ ) è indipendentemente selezionata in ciascuna occorrenza dall'elenco applicabile.

I composti descritti nel presente documento possono essere asimmetrici (per esempio avere uno o più stereocentri). Sono intesi tutti gli stereoisomeri, come enantiomeri e diastereomeri, se non diversamente indicato.

I composti della presente divulgazione che contengono atomi di carbonio sostituiti asimmetricamente possono essere isolati in forme otticamente attive o racemiche. I metodi su come preparare forme otticamente attive da materiali di partenza otticamente inattivi sono noti nell'arte, come mediante risoluzione di miscele racemiche o mediante sintesi stereoselettiva. Molti isomeri geometrici di olefine, doppi legami C=N, e simili, possono anche essere presenti nei composti descritti nel presente documento, e tutti questi isomeri stabili sono contemplati nella presente invenzione. Isomeri geometrici *cis* e *trans* dei composti della presente divulgazione sono descritti e possono essere isolati come miscela di isomeri o come forme isomeriche separate. In alcune forme di realizzazione, il composto ha la configurazione (*R*)-. In alcune forme di realizzazione, il composto ha la configurazione (*S*)-. Le Formule (per esempio, Formula I, Formula Ia eccetera) fornite nel presente documento includono stereoisomeri dei composti.

La risoluzione di miscele racemiche di composti può essere effettuata mediante qualsiasi di numerosi metodi noti nell'arte. Un metodo esemplificativo include la ricristallizzazione frazionata usando un acido risolvente chirale che è un acido organico che forma sale, otticamente attivo. Agenti risolventi adatti per i metodi di ricristallizzazione frazionata sono, per esempio, acidi otticamente attivi quali le forme D e L di acido tartarico, acido diacetiltartarico, acido dibenzoiltartarico, acido mandelico, acido malico, acido lattico o i vari acidi canforosolfonici otticamente attivi quali l'acido  $\beta$ -canforosolfonico. Altri agenti risolventi adatti per i metodi di cristallizzazione frazionata includono forme stereoisomericamente pure di  $\alpha$ -metilbenzilammina (ad esempio, forme *S* e *R* o forme diastereoisomericamente pure), 2-fenilglicinolo, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, cicloesiletilammina, 1,2-diamminocicloesano e simili.

La risoluzione di miscele racemiche può anche essere eseguita mediante eluizione su una colonna impaccata con un agente risolvente otticamente attivo (ad esempio, dinitrobenzoilfenilglicina). La composizione di solvente di

eluizione idonea può essere determinata da un tecnico del ramo.

I composti forniti nel presente documento includono anche forme tautomeriche. Le forme tautomeriche derivano dallo scambio di un singolo legame con un doppio legame adiacente insieme alla migrazione concomitante di un protone. Forme tautomeriche includono tautomeri prototropici che sono stati di protonazione isomerici aventi la stessa formula empirica e carica totale. Esempi di tautomeri prototropici includono coppie di chetone - enolo, coppie di ammidi - acido immidico, coppie di lattame - lattime, coppie di enammina - immina e forme anulari in cui un protone può occupare due o più posizioni di un sistema eterociclico, ad esempio 1H- e 3H-imidazolo, 1H-, 2H- e 4H 1,2,4-triazolo, 1H- e 2H-isoindolo, 2-idrossipiridina e 2-piridone, e 1H- e 2H-pirazolo. Le forme tautomeriche possono essere in equilibrio o stericamente bloccate in una forma mediante un'appropriata sostituzione.

Tutti i composti, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, possono essere trovati insieme ad altre sostanze quali acqua e solventi (ad esempio, idrati e solvati) oppure possono essere isolati.

In alcune forme di realizzazione, la preparazione di composti può comportare l'aggiunta di acidi o basi per influenzare, per esempio, la catalisi di una reazione o formazione desiderata di forme di sale come sali di addizione acida.

In alcune forme di realizzazione, i composti forniti nel presente documento, o i loro sali, sono sostanzialmente isolati. Con "sostanzialmente isolati" si intende che il composto è almeno parzialmente o sostanzialmente separato dall'ambiente in cui è stato formato o rilevato. La separazione parziale può includere, per esempio, una composizione arricchita nei composti forniti nel presente documento. La separazione sostanziale può includere composizioni contenenti almeno circa il 50%, almeno circa il 60%, almeno circa il 70%, almeno circa l'80%, almeno circa il 90%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, o almeno circa il 99% in peso dei composti forniti nel presente documento, o loro sali.

Il termine "composto" come usato nel presente documento intende includere tutti gli stereoisomeri, isomeri geometrici, tautomeri e isotopi delle strutture raffigurate. I composti identificati nel presente documento dal nome o dalla struttura come una particolare forma tautomerica intendono includere altre forme tautomeriche se

non diversamente specificato.

La frase "farmaceuticamente accettabile" è impiegata nel presente documento per riferirsi a quei composti, materiali, composizioni e/o forme di dosaggio che sono, nell'ambito del buon giudizio medico, adatti per l'uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali senza eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica o altri problemi o complicazioni commisurati a un ragionevole rapporto rischio/beneficio.

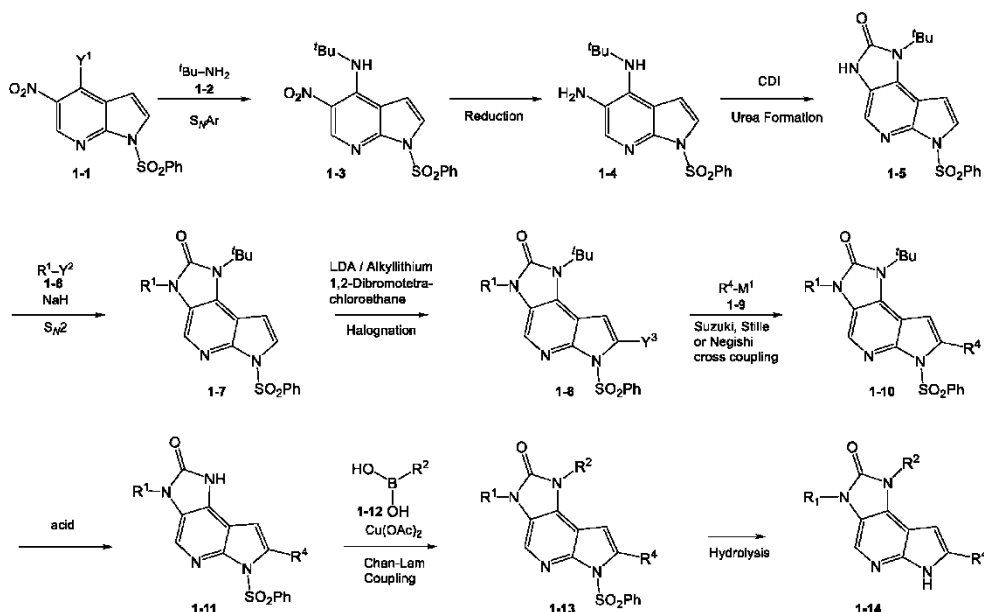
La presente domanda include anche sali farmaceuticamente accettabili dei composti descritti nel presente documento. Come usato nel presente documento, "sali farmaceuticamente accettabili" si riferisce a derivati dei composti divulgati in cui il composto progenitore viene modificato convertendo una porzione funzionale di acido o base esistente nella sua forma salificata. Esempi di sali farmaceuticamente accettabili includono, ma senza limitazione, sali di acidi minerali od organici di residui basici come ammine; sali alcalini od organici di residui acidi come acidi carbossilici; e simili. I sali farmaceuticamente accettabili della presente divulgazione includono i sali atossici convenzionali del composto progenitore formati, per esempio, da acidi inorganici o organici atossici. I sali farmaceuticamente accettabili della presente divulgazione possono essere sintetizzati dal composto progenitore che contiene una porzione funzionale basica o acida mediante metodi chimici convenzionali. Generalmente, tali sali possono essere preparati facendo reagire le forme libere acide o basiche di questi composti con una quantità stechiometrica della base o dell'acido appropriati in acqua o in un solvente organico, o in una miscela dei due; generalmente sono preferiti mezzi non acquosi come etere, etil acetato, alcol (ad esempio, metanolo, etanolo, isopropanolo, o butanolo) o acetonitrile (ACN). Elenchi di sali adatti si trovano in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>a</sup> edizione, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pag. 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), ciascuno dei quali è incorporato nel presente documento per riferimento nella sua interezza.

#### *Sintesi*

Come sarà apprezzato dai tecnici del ramo, i composti forniti nel presente documento, inclusi loro sali e stereoisomeri, possono essere preparati usando tecniche di sintesi organica note e possono essere sintetizzati secondo qualsiasi delle numerose vie di sintesi possibili.

I composti di Formula I forniti nel presente documento possono essere preparati come mostrato nello **Schema 1** (per esempio, composti di formula **1-14** nello **Schema 1**). Materiali di partenza adatti **1-1**, dove  $Y^1$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf, o OMs), possono essere convertiti in ammina **1-3** in condizioni standard, come condizioni di  $S_NAr$  o Buchwald (ad esempio, in presenza di *terz*-butil ammina **1-2**). La riduzione del gruppo nitro di **1-3** in condizioni standard (ad esempio, in presenza di Fe,  $H_2O$  e  $NH_4Cl$ ) produce diammina **1-4**. La diammina **1-4** può essere convertita in urea ciclica **1-5** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **1-5** può essere ulteriormente sostituita all'urea tetrasostituita **1-7** in condizioni standard, come  $S_N2$  o Buchwald, (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **1-6**, dove  $Y^2$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). L'urea **1-7** può essere convertita in alogenuro **1-8**, dove  $Y^3$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I), in condizioni standard (ad esempio, in presenza di LDA o alchillitio, 1,2-dibromotetracloroetano in caso di bromurazione). L'alogenuro **1-8** può essere accoppiato a metallo sostituito **1-9** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **1-10**. Il gruppo *terz*-butile del composto **1-10** può essere rimosso in condizioni acide (ad esempio, in presenza di TFA) per produrre il composto **1-11**. Il composto **1-11** può essere accoppiato con acido boronico **1-12**, dove  $R^2$  è un gruppo arile o eteroarile sostituito o non sostituito, in condizione di accoppiamento di Chan-Lam standard (ad esempio, in presenza di  $Cu(OAc)_2$ , diisopropiletilammina) a produrre il composto **1-13**. La deprotezione del composto **1-13** in condizioni di idrolisi standard (ad esempio, in presenza di acqua e idrossido di sodio) produce il composto **1-14**.

Schema 1.



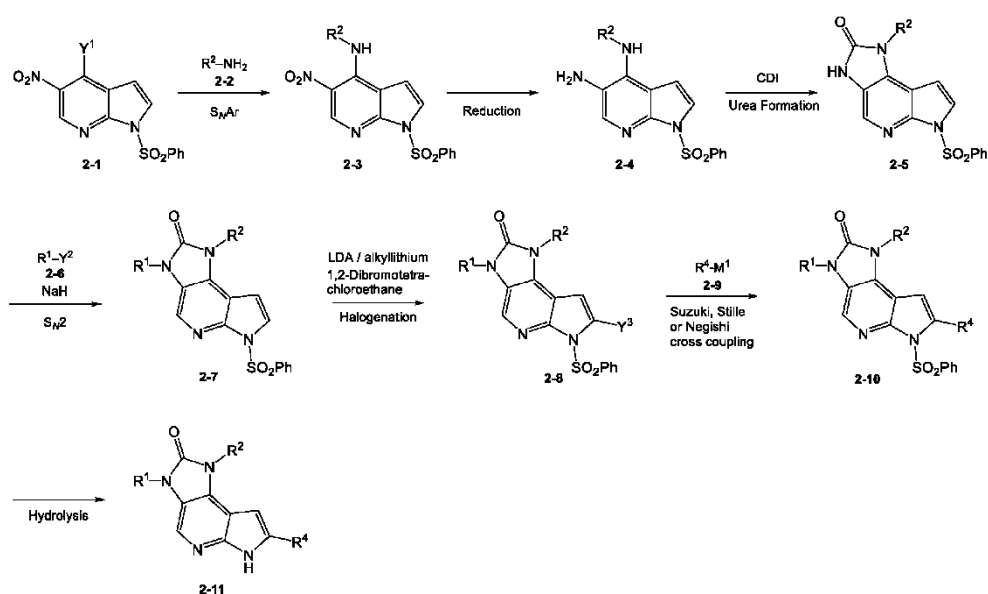
## LEGENDA

<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Urea Formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>LDA / Alkyl lithium 1,2-Dibromotetra-chloroethane</i>	<i>LDA/Alchillitio 1,2-Dibromotetra-cloroetano</i>
<i>Halogenation</i>	<i>Alogenazione</i>
<i>Suzuki, Stille or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>acid</i>	<i>acido</i>
<i>Chan-Lam Coupling</i>	<i>Accoppiamento di Chan-Lam</i>
<i>Hydrolysis</i>	<i>Idrolisi</i>

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 2** (per esempio, composti di formula **2-11** nello **Schema 2**). Materiali di partenza adatti **2-1**, dove Y<sup>1</sup> è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf, o OMs), possono essere convertiti in ammina **2-3** in condizioni standard, come condizioni di S<sub>N</sub>Ar o Buchwald (ad esempio, in presenza di ammina **2-2**). La riduzione di nitro **2-3** in condizioni standard (ad esempio, in presenza di Fe, H<sub>2</sub>O e NH<sub>4</sub>Cl) produce diammina **2-4**. La diammina **2-4** può essere convertita in urea ciclica **2-5** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **2-5** può essere ulteriormente sostituita all'urea tetrasostituita **2-7** in condizioni standard, come S<sub>N</sub>2 o Buchwald, (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **1-6**, dove Y<sup>2</sup> è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). L'urea **2-7** può essere convertita in alogenuro **2-8**, dove Y<sup>3</sup>

è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I), in condizioni standard (ad esempio, in presenza di LDA o alchillitio, 1,2-dibromotetracloroetano in caso di bromurazione). L'alogenuro **2-8** può essere accoppiato a metallo sostituito **2-9** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) a dare il composto **2-10**. La deprotezione del composto **2-10** in condizioni di idrolisi standard (ad esempio, in presenza di acqua e idrossido di sodio) produce il composto **2-11**.

Schema 2.



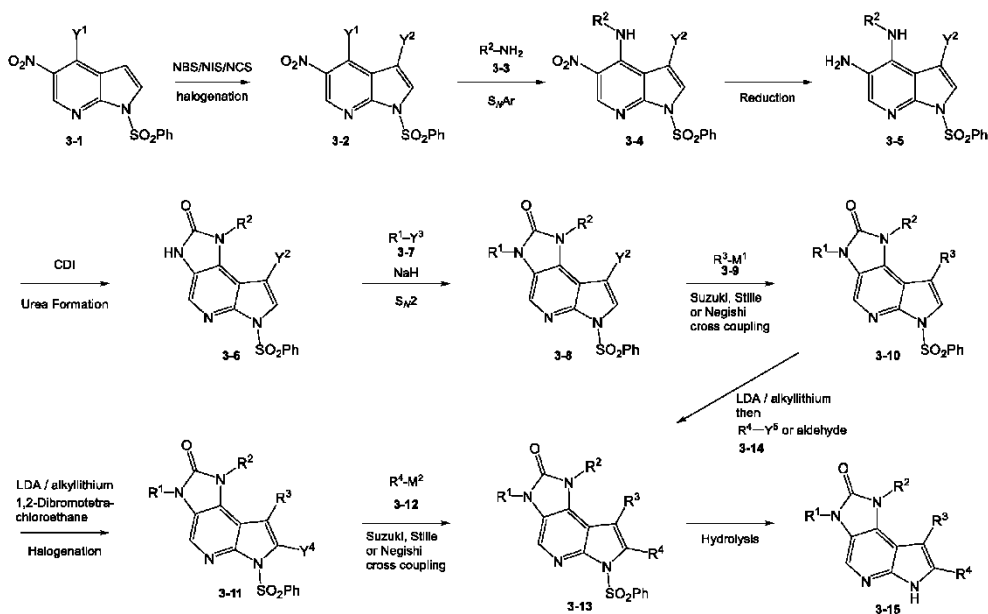
## LEGENDA

<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Urea Formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>LDA / alkyl lithium 1,2-Dibromotetra- chloroethane</i>	<i>LDA/alchillitio 1,2-Dibromotetra-cloroetano</i>
<i>Halogenation</i>	<i>Alogenazione</i>
<i>Suzuki, Stille or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>Hydrolysis</i>	<i>Idrolisi</i>

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 3** (per esempio, composti di formula **3-15** nello **Schema 3**). Materiali di partenza adatti **3-1**, dove  $Y^1$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf, o OMs), possono essere convertiti in dialogenuro **3-2**, dove  $Y^2$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br o I) in condizioni di alogenazione standard (ad esempio, in presenza di NBS o NIS o NCS). Il dialogenuro **3-2** può essere convertito in ammina **3-4** in condizioni di  $S_NAr$  standard (per esempio, in presenza di ammina **3-3**). La riduzione del composto **3-4** in condizioni standard (ad esempio, in presenza di Fe,  $H_2O$  e  $NH_4Cl$ ) produce diammina **3-5**. La diammina **3-5** può essere convertita in urea ciclica **3-6** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **3-6** può essere ulteriormente sostituita a produrre l'urea tetrasostituita **3-8** in condizioni di  $S_N2$  standard (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **3-7**, dove  $Y^3$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). L'alo-urea **3-8** può essere accoppiata a un metallo sostituito **3-9** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) a produrre il composto **3-10**. Il composto **3-10** può essere convertita in alogenuro **3-11**, dove  $Y^4$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I), in condizioni standard (ad esempio, in presenza di LDA o alchillitio, 1,2-dibromotetracloroetano in caso di bromurazione). L'alogenuro **3-11** può essere accoppiato a metallo sostituito **3-12** (ad esempio,  $M^2$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille

standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) a produrre il composto **3-13**. In alternativa, il Composto **3-10** può essere convertito direttamente nel composto **3-13** mediante trattamento con alogenuro o aldeide **3-14**, dove  $Y^5$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs), in condizioni standard (ad esempio, in presenza di LDA o alchillitio, aggiunta di un alchil alogenuro nel caso della reazione di  $S_N2$ , un acil alogenuro/carbamoil alogenuro/cloroformiato/solfonil alogenuro nel caso di sostituzione di acile nucleofilo, un'aldeide nel caso di aggiunta nucleofila). La deprotezione del composto **3-13** in condizioni di idrolisi standard (ad esempio, in presenza di acqua e idrossido di sodio) produce il composto **3-15**.

Schema 3.



## LEGENDA

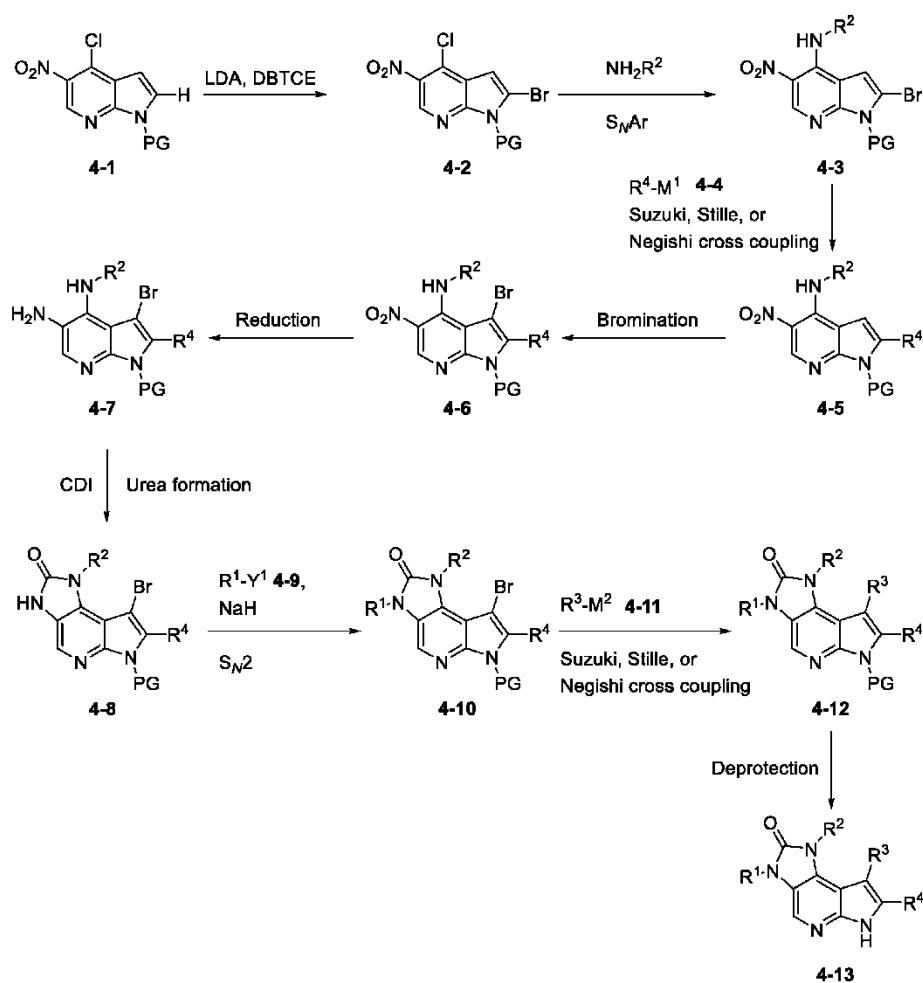
<i>halogenation</i>	<i>alogenazione</i>
<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Urea Formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>Suzuki, Stille or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>LDA / alkylolithium then R<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup> or aldehyde</i>	<i>LDA/alchillitio poi R<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup> o aldeide</i>
<i>LDA / alkylolithium 1,2-Dibromotetra-chloroethane</i>	<i>LDA/alchillitio 1,2-Dibromotetra-cloroetano</i>
<i>Halogenation</i>	<i>Alogenzione</i>

<i>Hydrolysis</i>	<i>Idrolisi</i>
-------------------	-----------------

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 4** (per esempio, composti di formula **4-13** nello **Schema 4**). 4-Cloro-5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina con un gruppo di protezione adatto come, ma senza limitazioni, benzensolfonile (composto **4-1**), può essere trattata con soluzione di litio diisopropil ammidato e un reagente di bromurazione adatto (ad esempio, dibromotetracloroetano) per generare bromuro **4-2**. Il composto **4-2** può essere convertito in ammina **4-3** in condizioni standard, come condizioni di  $S_NAr$  o Buchwald (per esempio, in presenza di ammine di formula  $NH_2R^2$ ). Il composto **4-3** può essere accoppiato a metallo sostituito **4-4** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **4-5**. Il composto **4-5** può essere bromurato con un reagente adatto come bromo a dare **4-6**. La riduzione del gruppo nitro di **4-6** in condizioni standard (ad esempio, in presenza di Fe,  $H_2O$  e  $NH_4Cl$  o cloruro di stagno) produce diammina **4-7**. La diammina **4-7** può essere convertita in urea ciclica **4-8** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **4-8** può essere ulteriormente sostituita all'urea tetrasostituita **4-10** in condizioni standard, come  $S_N2$  o Buchwald, (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **4-9**, dove  $Y^1$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). Il composto **4-10** può essere accoppiato a metallo sostituito **4-11** (ad esempio,  $M^2$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard

(ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **4-12**. Infine, il composto **4-12** può essere deprotezionato in condizioni di idrolisi standard (ad esempio, in presenza di acqua e idrossido di sodio quando il gruppo protettivo è benzensolfonile) a dare i composti di **4-13**.

Schema 4.

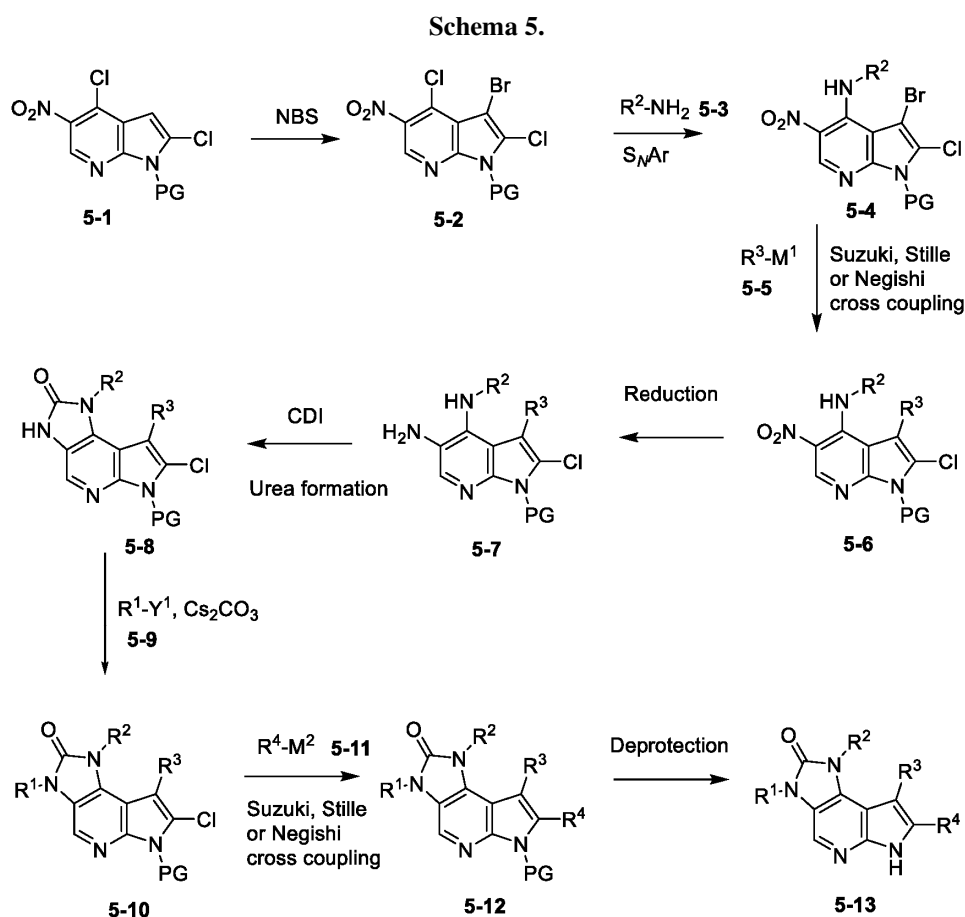


## LEGENDA

<i>Suzuki, Stille, or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Bromination</i>	<i>Bromurazione</i>
<i>Urea formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>Deprotection</i>	<i>Deprotezione</i>

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 5** (per esempio, composti di formula **5-13** nello **Schema 5**). 2,4-Dicloro-5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina con un gruppo protettivo adatto come, ma senza limitazioni, trimetilsililetossimetile (SEM) (composto **5-1**), può essere convertita in dialogenuro **5-2**, in condizioni di bromurazione standard (ad esempio, in presenza di NBS). Il dialogenuro **5-2** può essere convertito in ammina **5-4** in condizioni di  $S_NAr$  standard (per esempio, in presenza di ammina **5-3**). L'ammina **5-4** può essere accoppiato a metallo sostituito **5-5** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) per produrre il composto **5-6**. La riduzione del composto **5-6** in condizioni standard (ad esempio, in presenza di Fe,  $H_2O$  e  $NH_4Cl$ ) produce diammina **5-7**. La diammina **5-7** può essere convertita in urea ciclica **5-8** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **5-8** può essere ulteriormente sostituita a produrre l'urea tetrasostituita **5-10** in condizioni di  $S_N2$  standard (ad esempio, in presenza di  $CsCO_3$  e alogenuro **5-9**, dove  $Y^1$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). Il cloruro **5-10** può essere accoppiato a metallo sostituito **5-11** (ad esempio,  $M^2$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come

tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **5-12**. Il composto **5-12** può essere deprotetto in condizioni standard (ad esempio, un trattamento iniziale con acido trifluoroacetico, seguito da condizioni di idrolisi usando acqua e idrossido di sodio quando il gruppo protettivo è SEM) a dare composti di **5-13**.

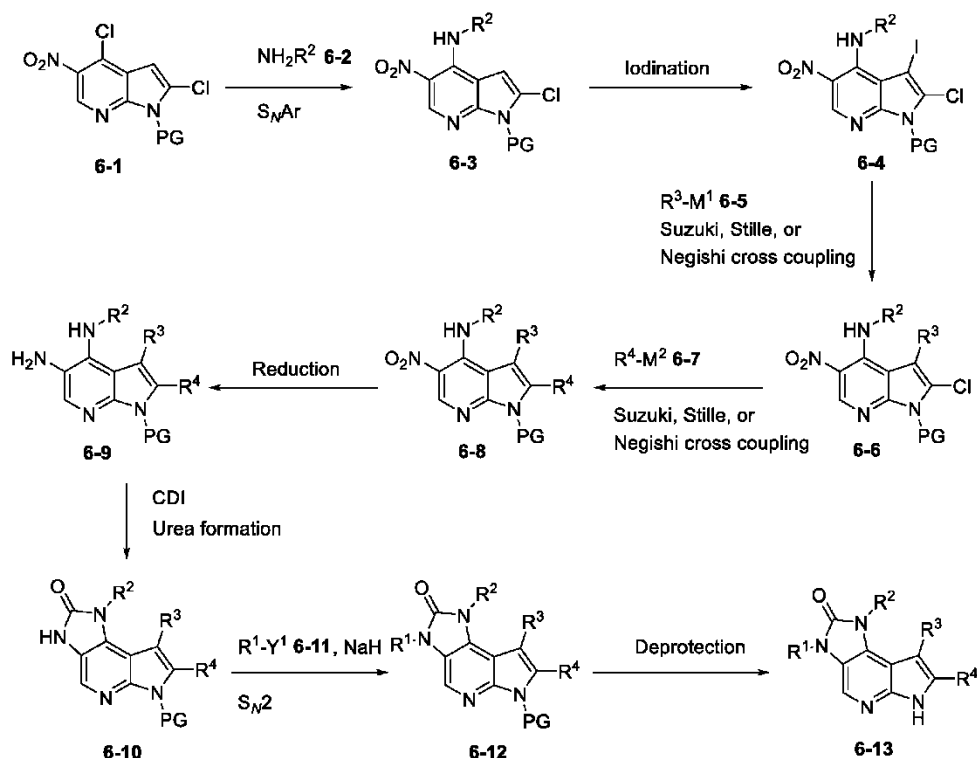
**LEGENDA**

<i>Suzuki, Stille or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>Urea formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Deprotection</i>	<i>Deprotezione</i>

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 6** (per esempio, composti di formula **6-13** nello **Schema 6**). Il composto **6-1** con un gruppo protettivo adatto come, ma senza limitazione, 2-(trimetilsilil)etossimetile (SEM), può essere convertito in ammina **6-3** in condizioni di  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

standard (ad esempio, in presenza dell'ammina **6-2**). L'ammina **6-3** può essere convertita in ioduro **6-4** in condizioni standard (per esempio, in presenza di NIS). Lo ioduro **6-4** può essere accoppiato a metallo sostituito **6-5** (ad esempio,  $M^1$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **6-6**. Il cloruro **6-6** può essere accoppiato a metallo sostituito **6-7** (ad esempio,  $M^2$  è  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **6-8**. La riduzione del composto **6-8** in condizioni standard (ad esempio, usando gas idrogeno in presenza di Pd) produce diammina **6-9**. La diammina **6-9** può essere convertita in urea ciclica **6-10** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **6-10** può essere ulteriormente sostituita nell'urea tetrasostituita **6-12** in condizioni (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **6-11**, dove  $Y^1$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). Il composto **6-12** può essere deprotetto in condizioni standard (ad esempio, per SEM, un trattamento iniziale con acido trifluoroacetico, seguito da condizioni di idrolisi usando acqua e idrossido di sodio) a dare il composto **6-13**.

Schema 6.



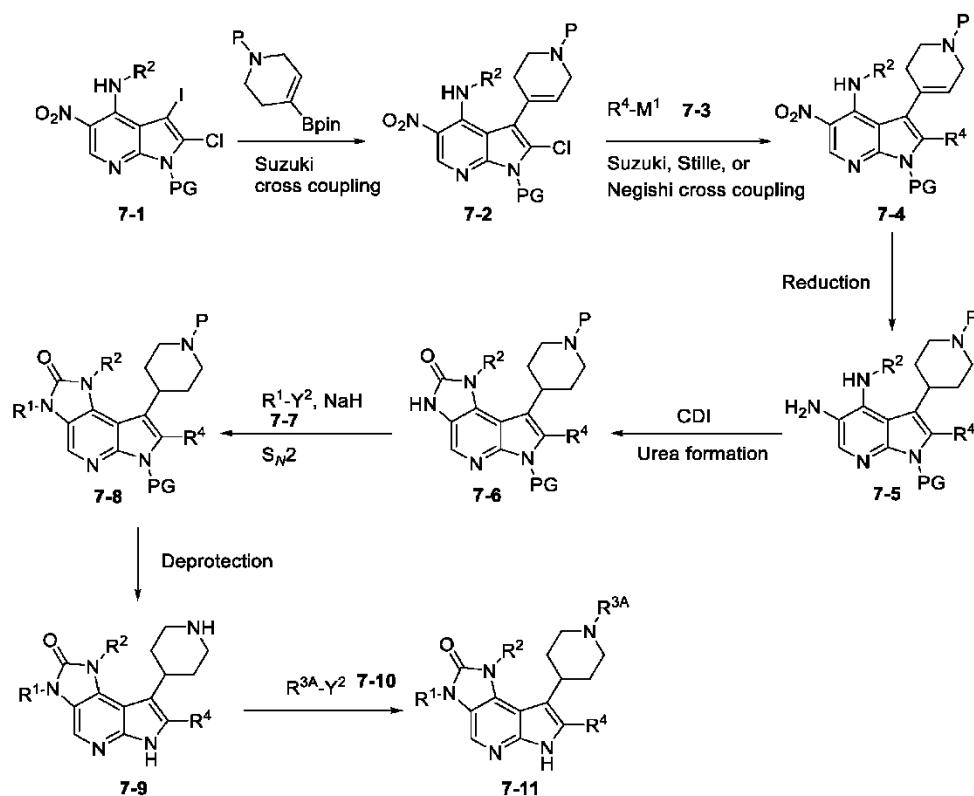
## LEGENDA

<i>Iodination</i>	<i>Iodurazione</i>
<i>Suzuki, Stille, or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Urea formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>Deprotection</i>	<i>Deprotezione</i>

I composti di Formula I possono essere preparati anche, per esempio, come mostrato nello **Schema 7** (per esempio, composti di formula **7-11** nello **Schema 7**), quando R<sup>2</sup> è un derivato di piperidina. L'intermedio **7-1** (**6-4** nello **Schema 6**) con un gruppo protettivo adatto come, ma senza limitazione, 2-(trimetilsilil)etossimetile, può essere convertito nel composto **7-2** in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)). Il composto **7-2** può essere accoppiato a metallo sostituito **7-3** (ad esempio, M<sup>1</sup> è B(OH)<sub>2</sub>, Bpin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Bu)<sub>3</sub>, o Zn) in condizioni di accoppiamento di Suzuki standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0),

diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II), o complesso [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) con diclorometano e una base (ad esempio, una base di carbonato, come carbonato di sodio o carbonato di potassio)) o condizioni di accoppiamento di Stille standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)) o condizioni di accoppiamento di Negishi standard (ad esempio, in presenza di un catalizzatore di palladio(0), come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)) per produrre il composto **7-4**. La riduzione del gruppo olefina e nitro di **7-4** in condizioni standard (ad esempio, usando gas idrogeno in presenza di Pd) produce il composto **7-5**. La diammina **7-5** può essere convertita in urea ciclica **7-6** in condizioni standard (per esempio, in presenza di CDI). L'urea ciclica **7-6** può essere ulteriormente sostituita all'urea tetrasostituita **7-8** in condizioni standard, come  $S_N2$ , (ad esempio, in presenza di NaH e alogenuro **7-7**, dove  $Y^2$  è un alogeno (ad esempio, Cl, Br, o I) o pseudoalogeno (ad esempio, OTf o OMs)). Il composto **7-8** può essere deprotetto in condizioni standard (ad esempio, per 2-(trimetilsilil)etossimetile, un trattamento iniziale con acido trifluoroacetico, seguito da condizioni di idrolisi usando acqua e idrossido di sodio) a dare i composti di **7-9**. Infine, il composto **7-9** può essere fatto reagire con elettrofili reattivi **7-10** a dare composti (ad esempio, ammidi, solfonammidi, carbammati eccetera) **7-11**.

#### Schema 7.


**LEGENDA**

<i>Suzuki cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki</i>
<i>Suzuki, Stille, or Negishi cross coupling</i>	<i>Accoppiamento incrociato di Suzuki, Stille o Negishi</i>
<i>Reduction</i>	<i>Riduzione</i>
<i>Urea formation</i>	<i>Formazione di urea</i>
<i>Deprotection</i>	<i>Deprotezione</i>

Le reazioni per preparare i composti descritte nel presente documento possono essere eseguite in solventi adatti i quali possono essere facilmente selezionati da un tecnico del ramo di sintesi organica. I solventi idonei possono essere sostanzialmente non reattivi con i materiali di partenza (reagenti), gli intermedi o i prodotti alle temperature alle quali vengono effettuate le reazioni, (ad esempio, temperature che possono essere comprese tra la temperatura di congelamento del solvente e la temperatura di ebollizione del solvente). Una data reazione può essere effettuata in un solvente o in una miscela di più di un solvente. A seconda del particolare passaggio di reazione, possono essere selezionati dal tecnico del ramo solventi idonei per una particolare fase di reazione.

L'espressione "temperatura ambiente", come usata nel presente documento, è intesa nell'arte e si riferisce generalmente a una temperatura, per esempio una temperatura di reazione, che è circa la temperatura

dell'ambiente in cui la reazione viene eseguita, per esempio una temperatura da circa 20 °C a circa 30 °C.

La preparazione di composti descritta nel presente documento può comportare la protezione e la deprotezione di vari gruppi chimici. La necessità di protezione e deprotezione e la selezione di appropriati gruppi protettivi possono essere facilmente determinate da un tecnico del ramo. La chimica dei gruppi protettivi si può trovare, per esempio, in T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edizione, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Le reazioni possono essere monitorate secondo qualsiasi metodo idoneo noto nell'arte. Per esempio, la formazione di prodotti può essere monitorata mediante mezzi spettroscopici, come spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (ad esempio, <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C), spettroscopia infrarossa, spettrofotometria (ad esempio, UV-visibile), spettrometria di massa, o mediante metodi cromatografici come cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), spettrometria di massa a cromatografia liquida (LCMS) o cromatografia a strato sottile (TLC). I composti possono essere purificati dai tecnici del ramo mediante una varietà di metodi, inclusa la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) e la cromatografia su silice in fase normale.

#### *Metodi d'uso*

I composti descritti nel presente documento possono inibire l'attività della variante V617F della protein-tirosin chinasi JAK2 (vale a dire, "V617F" o "JAK2V617F"). I composti che inibiscono V617F sono utili nel fornire mezzi per prevenire la crescita o indurre l'apoptosi nei tumori, in particolare tramite inibizione dell'angiogenesi. È pertanto previsto che i composti della divulgazione sono utili nel trattare o prevenire disturbi proliferativi come i cancro. In particolare, i tumori con mutanti attivanti delle tirosin-chinasi recettoriali o sovraregolazione delle tirosin-chinasi recettoriali possono essere particolarmente sensibili agli inibitori.

In determinate forme di realizzazione, la divulgazione fornisce un metodo per trattare un disturbo correlato a V617F in un paziente che ne necessita, comprendente il passaggio di somministrare a detto paziente un composto secondo la divulgazione o una sua composizione farmaceuticamente accettabile.

Le malattie mieloproliferative (MPD) sono disturbi delle cellule staminali ematopoietiche multipotenti caratterizzati da produzione in eccesso di varie cellule ematiche. Le MPN includono policitemia vera (PV),

trombocitemia essenziale (ET) e mielofibrosi idiopatica (IMF). La mutazione di V617F di JAK2 è riportata in circa il 95% dei pazienti con PV, nel 35%-70% dei pazienti con ET, e nel 50% dei pazienti con IMF. Inoltre, mutazioni dell'esone 12 di JAK2 sono rilevate in alcuni dei pazienti con PV V617F-negativi (Ma *et al.*, *J. Mol. Diagn.*, 11: 49-53, 2009). In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento di disturbi mieloproliferativi (ad esempio, neoplasie mieloproliferative) in un paziente che ne necessita, come policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosi primaria (PMF), leucemia mieloide cronica (CML), leucemia mielomonocitica cronica (CMML), sindrome ipereosinofila (HES), malattia dei mastociti sistemici (SMCD), e simili.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è una neoplasia mieloproliferativa.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è mielofibrosi (ad esempio, mielofibrosi primaria (PMF) o mielofibrosi post policitemia vera/trombocitemia essenziale (Post-PV/ET MF)).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è mielofibrosi primaria (PMF).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (Post-ET MF).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è trombocitemia post-policitemia vera (Post-PV MF).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo mieloproliferativo è selezionato tra mielofibrosi primaria (PMF), policitemia vera (PV) e trombocitemia essenziale (ET).

In alcune forme di realizzazione, la neoplasia mieloproliferativa è mielofibrosi primaria (PMF).

In alcune forme di realizzazione, la neoplasia mieloproliferativa è policitemia vera (PV).

In alcune forme di realizzazione, la neoplasia mieloproliferativa è trombocitemia essenziale (ET).

Le malattie mieloproliferative includono disturbi di un tipo di cellula derivata da midollo osseo o linfonodi, come un globulo bianco. Una malattia mieloproliferativa può manifestarsi mediante divisione cellulare anomala determinando un livello anomalo di una particolare popolazione cellulare ematologica. La divisione cellulare anomala alla base di un disturbo ematologico proliferativo è tipicamente inerente alle cellule e non una normale

risposta fisiologica a infezione o infiammazione. La leucemia è un tipo di malattia mieloproliferativa. Malattie mieloproliferative esemplificative includono, ma senza limitazione, leucemia mieloide acuta (ALM), leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia linfocitica cronica (CLL), sindrome mielodisplastica (MDS), leucemia mieloide cronica (CML), leucemia a cellule capellute, manifestazioni leucemiche di linfomi, mieloma multiplo, policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), mielofibrosi idiopatica (IMF), sindrome ipereosinofila (HES), leucemia neutrofila cronica (CNL), mielofibrosi con metaplasia mieloide (MMM), leucemia mielomonocitica cronica (CMML), leucemia mielomonocitica giovanile, leucemia basofila cronica, leucemia eosinofila cronica, mastocitosi sistemica (SM) e malattie mieloproliferative non classificate (UMPD o MPD-NC). Il linfoma è un tipo di malattia proliferativa che coinvolge principalmente organi linfoidi, come linfonodi, fegato e milza. Disturbi linfoidi proliferativi esemplificativi includono linfoma linfocitico (chiamato anche leucemia linfocitica cronica), linfoma follicolare, linfoma a grandi cellule, linfoma di Burkitt, linfoma della zona marginale, linfoma linfoblastico (chiamato anche linfoma linfoblastico acuto).

Per esempio, i composti della divulgazione sono utili nel trattamento del cancro. Cancri esemplificativi includono cancro della vescica (ad esempio, carcinoma uroteliale, carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma), cancro della mammella (ad esempio, ormone R positivo, triplo negativo), cancro della cervice, cancro coloretale, cancro dell'intestino tenue, cancro del colon, cancro rettale, cancro dell'ano, cancro endometriale, cancro gastrico (ad esempio, tumori stromali gastrointestinali), cancro di testa e collo (ad esempio, cancri di laringe, ipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labbra e bocca, cancri squamosi di testa e collo), cancro del rene (ad esempio, carcinoma a cellule renali, carcinoma uroteliale, sarcoma, tumore di Wilms), cancro del fegato (ad esempio, carcinoma epatocellulare, carcinoma colangiocellulare (ad esempio, intraepatico, ilare o periilare, extraepatico distale), angiosarcoma epatico, epatoblastoma), cancro del polmone (ad esempio, adenocarcinoma, carcinoma polmonare a piccole cellule e polmonare non a piccole cellule, carcinoma parvicellulare e non parvicellulare, carcinoma bronchiale, adenoma bronchiale, blastoma pleuropolmonare), cancro ovarico, cancro alla prostata, cancro testicolare, cancro uterino, cancro vulvare, cancro esofageo, cancro alla cistifellea, cancro pancreatico (ad esempio carcinoma pancreatico esocrino), cancro allo stomaco, cancro tiroideo, cancro

paratiroideo, cancro neuroendocrino (ad esempio, feocromocitoma, cancro delle cellule Merkel, carcinoma neuroendocrino), cancro della pelle (ad esempio, carcinoma a cellule squamose, sarcoma di Kaposi, cancro della pelle a cellule di Merkel), e cancro cerebrale (ad esempio, astrocitoma, medulloblastoma, ependimoma, tumori neuroectodermici, tumori pineali).

Ulteriori cancri esemplificativi includono neoplasie maligne ematopoietiche come leucemia o linfoma, mieloma multiplo, linfoma linfocitico cronico, leucemia a cellule T adulte, leucemia mieloide acuta (AML), linfoma a cellule B, linfoma cutaneo a cellule T, leucemia mieloide acuta, linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin, neoplasie mieloproliferative (ad esempio, sindrome mieloproliferativa 8p11, policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), e mielofibrosi primaria (PMF)), sindrome mielodisplastica, leucemia eosinofila cronica, macroglobulinemia di Waldenström, linfoma a cellule capellute, linfoma mielogeno cronico, linfoma linfoblastico acuto, linfomi correlati all'AIDS e linfoma di Burkitt.

In determinate forme di realizzazione, nel presente documento è fornito un metodo per trattare il cancro comprendente somministrare a un paziente che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un composto della divulgazione. In determinate forme di realizzazione, il cancro è selezionato tra linfoma linfoblastico T, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma e osteosarcoma.

Altri cancri trattabili con i composti della divulgazione includono tumori dell'occhio, glioblastoma, melanoma, leiomiomasarcoma e carcinoma uroteliale (ad esempio uretere, uretra, vescica, uraco).

I composti della divulgazione possono anche essere utili nell'inibizione di metastasi tumorali.

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione come descritti nel presente documento possono essere usati per trattare malattia di Alzheimer, HIV o tubercolosi.

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento della sindrome mielodisplastica (MDS) in un paziente che ne necessita. In alcune forme di realizzazione, detto paziente avente la sindrome mielodisplastica (MDS) è dipendente dalla trasfusione di globuli rossi.

Come usate nel presente documento, le sindromi mielodisplastiche sono destinate a comprendere disturbi ematopoietici eterogenei e clonali che sono caratterizzati da ematopoiesi inefficace su una o più delle principali

linee cellulari mieloidi. Le sindromi mielodisplastiche sono associate a insufficienza del midollo osseo, citopenie del sangue periferico e una propensione a progredire verso la leucemia mieloide acuta (AML). Inoltre, anomalie citogenetiche clonali possono essere rilevate in circa il 50% dei casi con MDS. Nel 1997 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in collaborazione con la Società di ematopatologia (SH) e l'Associazione europea di ematopatologia (EAHP), ha proposto nuove classificazioni per le neoplasie ematopoietiche (Harris, et al., *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849; Vardiman, et al., *Blood* 2002;100:2292-2302). Per la MDS, l'OMS ha utilizzato non solo i criteri morfologici della classificazione franco-americana-britannica (FAB) ma ha anche incorporato le caratteristiche genetiche, biologiche e cliniche disponibili per definire sottoinsiemi di MDS (Bennett, et al., *Br. J. Haematol.* 1982;51:189-199). Nel 2008, la classificazione dell'OMS di MDS (Tabella 1) è stata ulteriormente affinata per consentire una sottoclassificazione precisa e prognosticamente rilevante della displasia mono-lignaggio incorporando nuove informazioni cliniche e scientifiche (Vardiman, et al., *Blood* 2009;114:937-951; Swerdlow, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>a</sup> edizione. Lione, Francia: IARC Press; 2008:88-103; Bunnig e Germing, "Myelodysplastic syndromes/neoplasms" in Capitolo 5, Swerdlow, et al., a cura di WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (a cura di, 4<sup>a</sup> edizione): Lione, Francia: IARC Press; 2008:88-103).

**Tabella 1. Classificazione del 2008 dell'OMS per la sindrome mielodisplastica de novo**

<b>Sottotipo</b>	<b>Sangue</b>	<b>Midollo osseo</b>
Citopenia refrattaria con displasia mono-lignaggio (RCUD)	Mono o bicitopenia	Displasia in $\geq 10\%$ di 1 linea cellulare, $< 5\%$ di blasti
Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)	Anemia, senza blasti	$\geq 15\%$ di precursori eritroidi con sideroblasti ad anello, solo displasia eritroide, $< 5\%$ di blasti
Citopenia refrattaria con displasia multi-lignaggio	Citopenia(e), $< 1 \times 10^9/L$ monociti	Displasia in $\geq 10\%$ di cellule in $\geq 2$ lignaggi ematopoietici, $\pm 15\%$ di sideroblasti ad anello,

		<5% di blasti
Anemia refrattaria con blasti in eccesso-1 (RAEB-1)	Citopenia(e), ≤da 2% a 4% di blasti, <1 × 10 <sup>9</sup> /L monociti	Displasia mono-lignaggio o multi-lignaggio, senza corpi di Auer, dal 5% al 9% di blasti
Anemia refrattaria con blasti in eccesso-2 (RAEB-2)	Citopenia(e), ≤da 5% a 19% di blasti, <1 × 10 <sup>9</sup> /L monociti	Displasia mono-lignaggio o multi-lignaggio, ± corpi di Auer, dal 10% al 19% di blasti
Sindrome mielodisplastica, non classificata (MDS-U)	Citopenie	Displasia mono-lignaggio o senza displasia ma citogenetica di MDS caratteristica, <5% blasti
MDS associata a del(5q) isolato	Anemia, piastrine normali o aumentate	Eritroide mono-lignaggio. del(5q) isolato, <5% di blasti

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è citopenia refrattaria con displasia mono-lignaggio (RCUD).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è anemia refrattaria con sideroblasti ad anello associati a trombocitosi (RARS-T).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è citopenia refrattaria con displasia multi-lignaggio.

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è anemia refrattaria con blasti in eccesso-1 (RAEB-1).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è anemia refrattaria con blasti in eccesso-2 (RAEB-2).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è sindrome mielodisplastica, non classificata (MDS-U).

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è sindrome mielodisplastica associata a del(5q) isolato.

In alcune forme di realizzazione, la sindrome mielodisplastica è refrattaria ad agenti stimolanti l'eritropoiesi.

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento del disturbo mieloproliferativo/sindrome da sovrapposizione mielodisplastica (sindrome da sovrapposizione MPD/MDS).

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento della leucemia.

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento della leucemia mieloide acuta (AML).

In aggiunta alle neoplasie oncogeniche, i composti della divulgazione possono essere utili nel trattamento di disturbi scheletrici e condrocitari inclusi, ma senza limitazione, acrocondroplasia, ipocondroplasia, nanismo, displasia tanatoforica (TD) (forme cliniche TD I e TD II), sindrome di Apert, sindrome di Crouzon, sindrome di Jackson-Weiss, sindrome della cutis girata di Beare-Stevenson, sindrome di Pfeiffer e sindromi craniosinostosi.

I composti forniti nel presente documento possono inoltre essere utili nel trattamento di malattie fibrotiche, come quando un sintomo o disturbo della malattia è caratterizzato da fibrosi. Malattie fibrotiche esemplificative includono cirrosi epatica, glomerulonefrite, fibrosi polmonare, fibrosi sistemica, artrite reumatoide e guarigione delle ferite.

In alcune forme di realizzazione, i composti forniti nel presente documento possono essere usati nel trattamento di un disturbo da ipofosfemia come, per esempio, rachitismo ipofosfemico legato a X, rachitismo ipofosfemico autosomico recessivo, e rachitismo ipofosfemico autosomico dominante, o osteomalacia indotta da tumore.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è fornito un metodo per aumentare la sopravvivenza o la sopravvivenza senza progressione in un paziente, comprendendo somministrare un composto fornito nel presente documento al paziente. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha il cancro. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una malattia o disturbo descritto nel presente documento. Come usato nel presente documento, sopravvivenza senza progressione si riferisce al tempo durante e dopo il trattamento di un tumore solido in cui un paziente vive con la malattia ma non peggiora. Sopravvivenza senza progressione può riferirsi

alla durata del tempo dalla prima somministrazione del composto fino al momento prima della morte o alla progressione della malattia. La progressione della malattia può essere definita da RECIST v. 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), come valutato da un comitato di revisione radiologica centralizzato indipendente. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione del composto determina una sopravvivenza senza progressione che è maggiore di circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 9 mesi, circa 12 mesi, circa 16 mesi, o circa 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione del composto determina una sopravvivenza senza progressione che è di almeno circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 9 mesi, o circa 12 mesi; e meno di circa 24 mesi, circa 16 mesi, circa 12 mesi, circa 9 mesi, circa 8 mesi, circa 6 mesi, circa 5 mesi, circa 4 mesi, circa 3 mesi, o circa 2 mesi. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione del composto determina un aumento della sopravvivenza senza progressione che è di almeno circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 9 mesi, o circa 12 mesi; e meno di circa 24 mesi, circa 16 mesi, circa 12 mesi, circa 9 mesi, circa 8 mesi, circa 6 mesi, circa 5 mesi, circa 4 mesi, circa 3 mesi, o circa 2 mesi.

La presente divulgazione fornisce inoltre un composto descritto nel presente documento, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in qualsiasi dei metodi descritti nel presente documento.

La presente divulgazione fornisce inoltre l'uso di un composto descritto nel presente documento, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicinale per l'uso in qualsiasi dei metodi descritti nel presente documento.

Come usato nel presente documento, il termine "cellula" è inteso riferirsi a una cellula che è *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. In alcune forme di realizzazione, una cellula *ex vivo* può essere parte di un campione di tessuto escisso da un organismo come un mammifero. In alcune forme di realizzazione, una cellula *in vitro* può essere una cellula in una coltura cellulare. In alcune forme di realizzazione, una cellula *in vivo* è una cellula che vive in un organismo come un mammifero.

Come usato nel presente documento, il termine "mettere a contatto" si riferisce al raggruppare porzioni

funzionali indicate in un sistema *in vitro* o in un sistema *in vivo*. Per esempio, "mettere a contatto" una variante di V617F con un composto descritto nel presente documento include la somministrazione di un composto descritto nel presente documento a un individuo o un paziente, come un essere umano, avente una variante di V617F, nonché, ad esempio, l'introduzione di un composto descritto nel presente documento in un campione contenente una preparazione cellulare o purificata contenente la variante di V617F.

Come usato nel presente documento, il termine "soggetto" o "paziente", usati in modo intercambiabile, si riferisce a qualsiasi animale, inclusi i mammiferi, preferibilmente topi, ratti, altri roditori, conigli, cani, gatti, suini, bovini, pecore, cavalli o primati e in modo massimamente preferito esseri umani.

Come usata nel presente documento, la frase "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce alla quantità di composto attivo o agente farmaceutico come una quantità di qualsiasi delle forme solide o loro sali divulgate nel presente documento che provoca la risposta biologica o medicinale in un tessuto, sistema, animale, individuo o essere umano che è ricercata da un ricercatore, veterinario, medico o altro clinico. Una quantità "efficace" appropriata in qualsiasi singolo caso può essere determinata usando tecniche note a un tecnico del ramo.

La frase "farmaceuticamente accettabile" è usata nel presente documento per riferirsi a quei composti, materiali, composizioni e/o forme di dosaggio che sono, nell'ambito del buon giudizio medico, adatti per l'uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali senza eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica, immunogenicità o altri problemi o complicazioni commisurati a un ragionevole rapporto rischio/beneficio.

Come usata nel presente documento, la frase "trasportatore o eccipiente farmaceuticamente accettabile" si riferisce a un materiale, composizione o veicolo farmaceuticamente accettabile, quale un liquido o un riempitivo solido, diluente, solvente o materiale incapsulante. Eccipienti o trasportatori sono generalmente sicuri, atossici e né biologicamente né altrimenti indesiderabili e includono eccipienti o trasportatori che sono accettabili per uso veterinario nonché per uso farmaceutico umano. In una forma di realizzazione, ciascun componente è "farmaceuticamente accettabile" come definito nel presente documento. Vedere, ad esempio, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edizione; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>a</sup> edizione; Rowe *et al.*, a cura di; The Pharmaceutical Press and the

American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3<sup>a</sup> edizione; a cura di Ash e Ash; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2<sup>a</sup> edizione; a cura di Gibson; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Come usato nel presente documento, il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce a inibire la malattia; ad esempio, inibire una malattia, condizione o disturbo in un individuo che ha o presenta la patologia o la sintomatologia di malattia, condizione o disturbo (ossia, arrestando ulteriore sviluppo della patologia e/o della sintomatologia) o migliorare la malattia; per esempio, migliorare una malattia, condizione o disturbo in un soggetto che ha o presenta la patologia o la sintomatologia di patologia, condizione o disturbo (ossia, invertendo la patologia e/o la sintomatologia) come diminuire la gravità della malattia.

In alcune forme di realizzazione, i composti dell'invenzione sono utili per prevenire o ridurre il rischio di sviluppare qualsiasi delle malattie a cui si fa riferimento nel presente documento; ad esempio, prevenire o ridurre il rischio di sviluppare una malattia, condizione o disturbo in un individuo che può avere una predisposizione alla malattia, condizione o disturbo ma ancora che non sperimenta o mostra la patologia o la sintomatologia della malattia.

Si apprezza che determinate peculiarità della divulgazione, che sono, per chiarezza, descritte nel contesto di forme di realizzazione separate, possono anche essere fornite in combinazione in un'unica forma di realizzazione (mentre le forme di realizzazione sono destinate a essere combinate come se fossero scritte in forma multidipendente). Al contrario, varie caratteristiche della divulgazione che sono, per brevità, descritte nel contesto di una singola forma di realizzazione, possono anche essere fornite separatamente o in qualsiasi sottocombinazione adatta.

#### *Politerapie*

Uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi o metodi di trattamento come, per esempio, agenti antivirali, chemioterapici o altri agenti antitumorali, potenziatori immunitari, immunosoppressori, radioterapia, vaccini antitumorali e antivirali, terapia con citochine (ad esempio, IL2, GM-CSF eccetera), e/o inibitori di tirosin chinasi possono essere usati in combinazione con i composti descritti nel presente documento per il trattamento o

la prevenzione di malattie, disturbi o condizioni associate/i a V617F o malattie o condizioni come descritto nel presente documento. Gli agenti possono essere combinati con i presenti composti in una singola forma farmaceutica o gli agenti possono essere somministrati simultaneamente o sequenzialmente come forme farmaceutiche separate.

I composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con uno o più altri inibitori di chinasi per il trattamento di malattie, come il cancro, che sono influenzate da molteplici vie di segnalazione. Per esempio, una combinazione può includere uno o più inibitori delle seguenti chinasi per il trattamento del cancro: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-chinasi, fosforilasi chinasi, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK e B-Raf. In aggiunta, le forme solide dell'inibitore come descritto nel presente documento possono essere combinate con inibitori di chinasi associati alla via di segnalazione di PIK3/Akt/mTOR, come PI3K, Akt (incluse Akt1, Akt2 e Akt3) e mTOR chinasi.

In alcune forme di realizzazione, i composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con uno o più inibitori dei recettori enzimatici o proteici come HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD19, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2, e DCLK1 per il trattamento di malattie e disturbi. Malattie e disturbi esemplificativi includono cancro, infezione, infiammazione e disturbi neurodegenerativi.

In alcune forme di realizzazione, i composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con un agente terapeutico che bersaglia un regolatore epigenetico. Esempi di regolatori epigenetici includono inibitori di bromodominio, istone lisina metiltransferasi, istone arginina metil transferasi, istone demetilasi, istone deacetilasi, istone acetilasi e DNA metiltransferasi. Inibitori di istone deacetilasi includono, ad esempio, vorinostat.

Per trattare il cancro e altre malattie proliferative, i composti descritti nel presente documento possono essere

usati in combinazione con terapie mirate, inclusi inibitori della JAK chinasi (ruxolitinib, JAK1/2 aggiuntivo e selettivo di JAK1, baricitinib o itacitinib), inibitori della Pim chinasi (ad esempio, LGH447, INCB053914 e SGI-1776), inibitori della PI3 chinasi inclusi inibitori PI3K-delta selettivi e PI3K ad ampio spettro (ad esempio, INCB50465 e INCB50797), inibitori di PI3K-gamma come inibitori selettivi di PI3K-gamma, inibitori di MEK, inibitori di CSF1R (ad esempio, PLX3397 e LY3022855), inibitori del recettore tirosin chinasi TAM (Tyr-3, Axl e Mer; ad esempio, INCB81776), inibitori dell'angiogenesi, inibitori del recettore dell'interleuchina, inibitori della chinasi ciclina-dipendente, inibitori di BRAF, inibitori di mTOR, inibitori del proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inibitori di HDAC (panobinostat, vorinostat), inibitori della DNA metil transferasi, dexametasone, bromo e inibitori dei membri della famiglia extra-terminale (ad esempio, inibitori del bromodominio o inibitori di BET, come OTX015, CPI-0610, INCB54329 o INCB57643), inibitori di LSD1 (ad esempio, GSK2979552, INCB59872 e INCB60003), inibitori di arginasi (ad esempio, INCB1158), inibitori di indoleamina 2,3-diossigenasi (ad esempio, epacadato NLG919 o BMS-986205), inibitori di PARP (ad esempio, olaparib o rucaparib), e inibitori di BTK come ibrutinib.

Per trattare il cancro e altre malattie proliferative, i composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con agenti chemioterapici, agonisti o antagonisti di recettori nucleari, o altri agenti anti-proliferativi. I composti descritti nel presente documento possono anche essere usati in combinazione con terapia medica come chirurgia o radioterapia, ad esempio radiazione gamma, radioterapia a fasci di neutroni, radioterapia a fasci di elettroni, terapia protonica, brachiterapia e isotopi radioattivi sistemici.

Esempi di agenti chemioterapici adatti includono qualsiasi di: abarelix, abiraterone, afatinib, aflibercept, aldesleuchina, alemtuzumab, alitretinoina, allopurinolo, altretamina, amidox, amsacrina, anastrozolo, afidicolina, triossido di arsenico, asparaginasi, axitinib, azacitidina, bevacizumab, bexarotene, baricitinib, bendamustina, bicalutamide, bleomicina, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfan endovenoso, busulfan orale, calusterone, camptosar, capecitabina, carboplatino, carmustina, cediranib, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, crizotinib, ciclofosfamide, citarabina, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, dalteparina sodica, dasatinib, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuchina, denileuchina

diftitox, deossicoformicina, dexrazoxano, didox, docetaxel, doxorubicina, droloxafine, dromostanolone propionato, eculizumab, enzalutamide, epidofillotossina, epirubicina, epotiloni, erlotinib, estramustina, etoposide fosfato, etoposide, exemestane, fentanil citrato, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracile, flutamide, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, goserelin acetato, istrelin acetato, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, idelalisib, ifosfamide, imatinib mesilato, interferone alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilato, lenalidomide, letrozolo, leucovorina, leuprolide acetato, levamisolo, lonafarnib, lomustina, mecloretamina, megestrol acetato, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalene, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrone, nandrolone fenpropionato, navelbene, necitumumab, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamide, niraparib, nofetumomab, oserelina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pazopanib, pegaspargasi, pegfilgrastima, pemetrexed disodico, pentostatina, pilaralisib, pipobromano, plicamicina, ponatinib, porfimer, prednisone, procarbазina, chinacrina, ranibizumab, rasburicasi, regorafenib, reloxafine, revlimid, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, streptozocina, sunitinib, sunitinib maleato, tamoxifeno, tegafur, temozolomide, teniposide, testolattone, tezacicabina, talidomide, tioguanina, tiotepa, tipifarnib, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, tretinoina, triapina, trimidox, triptorelina, uracil mostarda, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat, veliparib, talazoparib, e zoledronato.

In alcune forme di realizzazione, i composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con inibitori di checkpoint immunitario. Inibitori di checkpoint immunitario esemplificativi includono inibitori contro molecole di checkpoint immunitario come CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasi, CD137 (anche nota come 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (ad esempio, INCAGN2385), TIM3 (ad esempio, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 e PD-L2. In alcune forme di realizzazione, la molecola di checkpoint immunitario è una molecola di checkpoint stimolatorio selezionata tra CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (ad esempio, INCAGN1949), GITR (ad esempio, INCAGN1876) e CD137. In alcune forme di realizzazione, la molecola di checkpoint immunitario è una molecola di checkpoint inibitoria selezionata tra A2AR, B7-H3, B7-

H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 e VISTA. In alcune forme di realizzazione, i composti forniti nel presente documento possono essere usati in combinazione con uno o più agenti selezionati tra inibitori di KIR, inibitori di TIGIT, inibitori di LAIR1, inibitori di CD160, inibitori di 2B4 e inibitori di TGFR beta.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola di checkpoint immunitario è un inibitore di PD-L1 a piccole molecole. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di PD-L1 a piccole molecole ha una IC50 inferiore a 1 µM, inferiore a 100 nM, inferiore a 10 nM o inferiore a 1 nM in un saggio di PD-L1 descritto nelle pubblicazioni di brevetti statunitensi nn. US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, e US 20180016260, ciascuno dei quali è incorporato per riferimento nella sua interezza per tutti gli scopi.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un inibitore di PD-1, ad esempio, un anticorpo monoclonale anti-PD-1. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-PD-1 è retifanlimab (noto anche come MGA012), nivolumab, pembrolizumab (noto anche come MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, ipilumimab o AMP-224. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-PD-1 è nivolumab o pembrolizumab. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-PD1 è pembrolizumab. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-PD1 è nivolumab. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-PD-1 è retifanlimab. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-PD1 è SHR-1210. Altri agenti antitumorali includono agenti terapeutici a base di anticorpi come 4-1BB (ad esempio urelumab, utomilumab).

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere usati in combinazione con INCB086550.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un inibitore di PD-L1, ad esempio, un anticorpo monoclonale anti-PD-L1. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 è BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (noto anche come RG7446) o MSB0010718C. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 è MPDL3280A o MEDI4736.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola di checkpoint immunitario è un inibitore di CTLA-4,

ad esempio, un anticorpo anti-CTLA-4. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-CTLA-4 è ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 o CP-675,206.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un inibitore di LAG3, ad esempio, un anticorpo anti-LAG3. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-LAG3 è BMS-986016, LAG525, o INCAGN2385.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola di checkpoint immunitario è un inibitore di TIM3, ad esempio, un anticorpo anti-TIM3. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-TIM3 è INCAGN2390, MBG453, o TSR-022.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un inibitore di GITR, ad esempio, un anticorpo anti-GITR. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-GITR è TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, o MEDI1873.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un agonista di OX40, ad esempio, un anticorpo agonista di OX40 o proteina di fusione di OX40L. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-OX40 è MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 o BMS-986178. In alcune forme di realizzazione, la proteina di fusione OX40L è MEDI6383.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di una molecola del checkpoint immunitario è un inibitore di CD20, ad esempio, un anticorpo anti-CD20. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è obinutuzumab o rituximab.

I composti della presente divulgazione possono essere usati in combinazione con anticorpi bispecifici. In alcune forme di realizzazione, uno dei domini dell'anticorpo bispecifico bersaglia PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o recettore di TGF $\beta$ .

In alcune forme di realizzazione, i composti della divulgazione possono essere usati in combinazione con uno o più inibitori di enzimi metabolici. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore dell'enzima metabolico è un inibitore di IDO1, TDO o arginasi. Esempi di inibitori di IDO1 includono epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 e LY338196.

In alcune forme di realizzazione, i composti descritti nel presente documento possono essere usati in combinazione con uno o più agenti per il trattamento di malattie come il cancro. In alcune forme di realizzazione, l'agente è un agente alchilante, un inibitore del proteasoma, un corticosteroide o un agente immunomodulatore. Esempi di un agente alchilante includono ciclofosfamide (CY), melfalan (MEL) e bendamustina. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore del proteasoma è carfilzomib. In alcune forme di realizzazione, il corticosteroide è desametasone (DEX). In alcune forme di realizzazione, l'agente immunomodulatore è lenalidomide (LEN) o pomalidomide (POM).

Agenti antivirali adatti contemplati per uso in combinazione con i composti della presente divulgazione possono comprendere inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici e nucleotidici (NRTI), inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI), inibitori della proteasi e altri farmaci antivirali.

NRTI idonei esemplificativi includono zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); stavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (chiamato anche beta-L-D4C e chiamato beta-L-2', 3'-dideoossi-5-fluoro-citidene); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diammino-purina diossolano); e lodenosina (FddA). NNRTI tipici idonei includono nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etossi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindione); e (+)-calanolide A (NSC-675451) e B. Inibitori di proteasi idonei tipici includono saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; e AG-1 549. Altri agenti antivirali includono idrossiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafuside e Yissum Project No. 11607.

Agenti adatti per l'uso in combinazione con i composti descritti nel presente documento per il trattamento del cancro includono agenti chemioterapici, terapie antitumorali mirate, immunoterapie o radioterapia. I composti descritti nel presente documento possono essere efficaci in combinazione con agenti antiormonali per il trattamento del cancro mammario e di altri tumori. Esempi adatti sono agenti antiestrogenici inclusi, ma in via non limitativa, tamoxifene e toremifene, inibitori dell'aromatasi inclusi, ma in via non limitativa, letrozolo,

anastrozolo ed esemestano, adrenocorticosteroidi (ad esempio, prednisone), progestinici (ad esempio, megastrol acetato) e antagonisti del recettore degli estrogeni (ad esempio, fulvestrant). Agenti antiormonali adatti usati per il trattamento del cancro prostatico e altri cancri possono anche essere combinati con composti descritti nel presente documento. Questi includono antiandrogenici inclusi, ma in via non limitativa, flutamide, bicalutamide e nilutamide, analoghi dell'ormone di rilascio luteinizzante (LHRH) inclusi leuprolide, goserelina, triptorelina e istrelina, antagonisti di LHRH (ad esempio degarelix), bloccanti del recettore degli androgeni (ad esempio enzalutamide) e agenti che inibiscono la produzione di androgeni (ad esempio abiraterone).

I composti descritti nel presente documento possono essere combinati con o in sequenza con altri agenti contro chinasi recettoriali di membrana, in particolare per pazienti che hanno sviluppato resistenza primaria o acquisita alla terapia mirata. Questi agenti terapeutici includono inibitori o anticorpi contro EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 o Flt-3 e contro protein-chinasi di fusione associate a cancro come Bcr-Abl e EML4-Alk. Inibitori contro EGFR includono gefitinib ed erlotinib e inibitori contro EGFR/Her2 includono, ma non sono limitati a, dacomitinib, afatinib, lapatinib e neratinib. Anticorpi contro l'EGFR includono, ma non sono limitati a, cetuximab, panitumumab e necitumumab. Inibitori di c-Met possono essere usati in combinazione con gli inibitori di FGFR. Questi includono onartumzumab, tivantinib e INC-280. Agenti contro Abl (o Bcr-Abl) includono imatinib, dasatinib, nilotinib e ponatinib e quelli contro Alk (o EML4-ALK) includono crizotinib.

Gli inibitori dell'angiogenesi possono essere efficaci in alcuni tumori in combinazione con gli inibitori descritti nel presente documento. Questi includono anticorpi contro VEGF o VEGFR o inibitori chinasi di VEGFR. Anticorpi o altre proteine terapeutiche contro VEGF includono bevacizumab e aflibercept. Inibitori di VEGFR chinasi e altri inibitori anti-angiogenesi includono ma non sono limitati a sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib e vandetanib.

L'attivazione delle vie di segnalazione intracellulare è frequente nel cancro e gli agenti che bersagliano i componenti di queste vie sono stati combinati con agenti che bersagliano il recettore per potenziare l'efficacia e ridurre la resistenza. Esempi di agenti che possono essere combinati con composti descritti nella presente includono inibitori della via PI3K-AKT-mTOR, inibitori della via Raf-MAPK, inibitori della via JAK-STAT e

inibitori di chaperon proteici e della progressione del ciclo cellulare.

Agenti contro la PI3 chinasi includono, ma non sono limitati a, topilralisib, idelalisib, buparlisib. Inibitori di mTOR come rapamicina, sirolimus, temsirolimus ed everolimus possono essere combinati con i composti descritti nel presente documento. Altri esempi idonei includono, ma non sono limitati a, vemurafenib e dabrafenib (inibitori di Raf) e trametinib, selumetinib e GDC-0973 (inibitori di MEK). Inibitori di uno o più JAK (ad esempio, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ad esempio, tanespimicina), chinasi ciclina-dipendenti (ad esempio, palbociclib), HDAC (ad esempio, panobinostat), PARP (ad esempio, olaparib) e proteasomi (ad esempio, bortezomib, carfilzomib) possono anche essere combinati con composti descritti nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di JAK è selettivo per JAK1 rispetto a JAK2 e JAK3.

Altri agenti adatti per uso in combinazione con i composti descritti nel presente documento includono combinazioni di chemioterapie come doppiette a base di platino usati nel cancro del polmone e altri tumori solidi (cisplatino o carboplatino più gemcitabina; cisplatino o carboplatino più docetaxel; cisplatino o carboplatino più paclitaxel; cisplatino o carboplatino più pemetrexed) o gemcitabina più particelle legate a paclitaxel.

Agenti chemioterapici o altri agenti antitumorali idonei includono, per esempio, agenti alchilanti (inclusi, in via non limitativa, mostarde azotate, derivati di etilenimine, solfonati alchilici, nitrosouree e triazene) come uracil-mostarda, clormetina, ciclofosfamide, ifosfamide, melfalan, clorambucile, pipobroman, trietilene-melammina, trietilenetiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, streptozocina, dacarbazina e temozolomide.

Altri agenti adatti per uso in combinazione con i composti descritti nel presente documento includono steroidi tra cui 17 alfa-etinilestradiolo, dietilstilbestrolo, testosterone, prednisone, fluossimesterone, metilprednisolone, metiltestosterone, prednisolone, triamcinolone, clortrianisene, idrossiprogesterone, amminoglutetimide e medrossiprogesterone acetato.

Altri agenti adatti per uso in combinazione con i composti descritti nel presente documento includono: dacarbazina (DTIC), facoltativamente, insieme ad altri farmaci chemioterapici come carmustina (BCNU) e cisplatino; il "regime di Dartmouth", costituito da DTIC, BCNU, cisplatino e tamoxifene; una combinazione di cisplatino, vinblastina e DTIC; o temozolomide. I composti descritti nella presente possono anche essere

combinati con farmaci immunoterapici, incluse citochine come interferone alfa, interleuchina 2 e fattore di necrosi tumorale (TNF).

Agenti chemioterapici o altri agenti antitumorali adatti includono, per esempio, antimetaboliti (inclusi, senza limitazione, antagonisti di acido folico, analoghi di pirimidina, analoghi di purina e inibitori di adenosina deaminasi) come metotrexato, 5-fluorouracile, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, pentostatina e gemcitabina.

Agenti chemioterapici o altri agenti antitumorali includono inoltre, per esempio, determinati prodotti naturali e loro derivati (ad esempio, alcaloidi della vinca, antibiotici antitumorali, enzimi, linfochine ed epipodofillotossine) come vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel, mitramicina, deossicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasi, interferoni (specialmente IFN- $\alpha$ ), etoposide e teniposide.

Altri agenti citotossici includono navelbene, CPT-11, anastrozolo, letrozolo, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamide, ifosammide e droloxafina.

Sono adatti anche agenti citotossici come epipodofillotossina; un enzima antineoplastico; un inibitore della topoisomerasi; procarbazina; mitoxantrone; complessi di coordinazione di platino come cis-platino e carboplatino; modificatori della risposta biologica; inibitori della crescita; agenti terapeutici antiormonali; leucovorina; tegafur; e fattori di crescita ematopoietici.

Altro/i agente/i antitumorale/i includono agenti terapeutici anticorpali come trastuzumab (Herceptin), anticorpi per molecole costimolatorie come anticorpi per CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 e PD-1 o anticorpi per citochine (IL-10, TGF- $\beta$ , eccetera).

Altri agenti antitumorali includono anche quelli che bloccano la migrazione delle cellule immunitarie come antagonisti di recettori delle chemochine, tra cui CCR2 e CCR4.

Altri agenti antitumorali includono anche quelli che accrescono il sistema immunitario come adiuvanti o trasferimento di cellule T adottive.

Vaccini antitumorali includono cellule dendritiche, peptidi sintetici, vaccini a DNA e virus ricombinanti. In

alcune forme di realizzazione, i vaccini tumorali includono le proteine da virus implicati in cancro umano come virus del papilloma umano (HPV), virus dell'epatite (HBV e HCV) e virus dell'herpes sarcoma di Kaposi (KHSV). Esempi non limitativi di vaccini tumorali che possono essere usati includono peptidi di antigeni del melanoma, come peptidi di gp100, antigeni MAGE, Trp-2, MARTI e/o tirosinasi, o cellule tumorali trasfettate per esprimere la citochina GM-CSF.

I composti della presente divulgazione possono essere usati in combinazione con un trapianto di midollo osseo per il trattamento di una varietà di tumori di origine ematopoietica (vedere, ad esempio, brevetti statunitensi nn.: 9,233,985, 10,065,974, 10,287,303, 8,524,867, le cui divulgazioni sono incorporate per riferimento nel presente documento nella loro interezza).

Metodi per la somministrazione sicura ed efficace della maggior parte di questi agenti chemioterapici sono noti ai tecnici del ramo. Inoltre, la loro somministrazione è descritta nella letteratura standard. Per esempio, la somministrazione di molti degli agenti chemioterapici è descritta in "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., edizione 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), la cui divulgazione è incorporata nel presente documento per riferimento come se fosse esposta nella sua interezza.

Come fornito in tutto il documento, i composti, inibitori, agenti, ecc., aggiuntivi possono essere combinati con il presente composto in una forma farmaceutica singola o continua, oppure possono essere somministrati simultaneamente o sequenzialmente come forme farmaceutiche separate.

#### *Formulazioni farmaceutiche e forme di dosaggio*

Quando impiegati come farmaci, i composti della divulgazione possono essere somministrati sotto forma di composizioni farmaceutiche. Queste composizioni possono essere preparate in un modo ben noto nell'arte farmaceutica, e possono essere somministrate mediante una varietà di vie, a seconda che si desideri un trattamento locale o sistemico e sull'area da trattare. La somministrazione può essere topica (incluso transdermica, epidermica, oftalmica e a membrane mucose inclusa erogazione intranasale, vaginale e rettale), polmonare (ad esempio, mediante inalazione o insufflazione di polveri o aerosol, incluso mediante nebulizzatore; intratracheale o intranasale), orale o parenterale. La somministrazione parenterale include iniezione o infusione

endovenosa, intrarteriosa, sottocutanea, intraperitoneale; o somministrazione intracranica, ad esempio, intratecale o intraventricolare. La somministrazione parenterale può essere sotto forma di una singola dose in bolo, o può essere, per esempio, mediante una pompa per perfusione continua. Composizioni e formulazioni farmaceutiche per somministrazione topica possono includere cerotti transdermici, unguenti, lozioni, creme, gel, gocce, supposte, spray, liquidi e polveri. Trasportatori farmaceutici convenzionali, basi polverulente o oleose, acquose, addensanti e simili possono essere necessari o desiderabili.

Questa divulgazione include altresì composizioni farmaceutiche che contengono, come principio attivo, il composto della divulgazione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con uno o più trasportatori (eccipienti) farmaceuticamente accettabili. In alcune forme di realizzazione, la composizione è adatta per somministrazione topica. Nella realizzazione delle composizioni della divulgazione, il principio attivo è tipicamente miscelato con un eccipiente, diluito mediante un eccipiente o racchiuso all'interno di tale trasportatore sotto forma, per esempio, di una capsula, bustina, carta o altro contenitore. Quando l'eccipiente funge da diluente, esso può essere un materiale solido, semi-solido o liquido, che agisce come veicolo, trasportatore o mezzo per il principio attivo. Pertanto, le composizioni possono essere sotto forma di compresse, pillole, polveri, pastiglie da masticare, bustine, cachet, elisir, sospensioni, emulsioni soluzioni, sciroppi, aerosol (come solido o in un mezzo liquido), unguenti contenenti, per esempio, fino al 10% in peso del composto attivo, capsule di gelatina morbide e dure, supposte, soluzioni iniettabili sterili e polveri confezionate sterili.

Nella preparazione di una formulazione, il composto attivo può essere macinato per fornire l'appropriata granulometria prima della combinazione con gli altri ingredienti. Se il composto attivo è sostanzialmente insolubile, esso può essere macinato fino a una granulometria inferiore a 200 mesh. Se il composto attivo è sostanzialmente idrosolubile, la granulometria può essere regolata mediante macinazione per fornire una distribuzione sostanzialmente uniforme nella formulazione, ad esempio circa 40 mesh.

I composti della divulgazione possono essere macinati usando procedure di macinazione note come macinazione a umido per ottenere una granulometria appropriata per la formazione di compresse e per altri tipi di formulazione. Preparazioni finemente suddivise (nanoparticolato) dei composti della divulgazione possono

essere preparate mediante processi noti nell'arte, ad esempio, vedere la domanda internazionale n. WO 2002/000196.

Alcuni esempi di eccipienti adatti includono lattosio, destrosio, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, amidi, gomma arabica, fosfato di calcio, alginati, gomma adragante, gelatina, silicato di calcio, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, cellulosa, acqua, sciroppo e metilcellulosa. Le formulazioni possono includere in aggiunta: agenti lubrificanti come talco, stearato di magnesio e olio minerale; agenti umettanti; agenti emulsionanti e di sospensione; agenti conservanti come metil- e propilidrossi-benzoati; agenti dolcificanti; e agenti aromatizzanti.

Le composizioni della divulgazione possono essere formulate per fornire rilascio rapido, prolungato o ritardato dell'ingrediente attivo dopo la somministrazione al paziente mediante impiego di procedure note nell'arte.

Le composizioni possono essere formulate in una forma farmaceutica unitaria, ciascun dosaggio contenendo da circa 5 a circa 1000 mg (1 g), più comunemente da circa 100 a circa 500 mg, del principio attivo. L'espressione "forme farmaceutiche unitarie" si riferisce a unità fisicamente distinte adatte come dosaggi unitari per soggetti umani e altri mammiferi, ciascuna unità contenendo una quantità predeterminata di materiale attivo calcolata per produrre l'effetto terapeutico desiderato in associazione a un eccipiente farmaceutico adatto.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni della divulgazione contengono da circa 5 a circa 50 mg del principio attivo. Un tecnico del ramo apprezzerà che queste composizioni realizzate contengono da circa 5 a circa 10, da circa 10 a circa 15, da circa 15 a circa 20, da circa 20 a circa 25, da circa 25 a circa 30, da circa 30 a circa 35, da circa 35 a circa 40, da circa 40 a circa 45, da circa 45 a circa 50 mg del principio attivo.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni della divulgazione contengono da circa 50 a circa 500 mg del principio attivo. Un tecnico del ramo apprezzerà che queste composizioni realizzate contengono da circa 50 a circa 100, da circa 100 a circa 150, da circa 150 a circa 200, da circa 200 a circa 250, da circa 250 a circa 300, da circa 350 a circa 400 o da circa 450 a circa 500 mg del principio attivo.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni della divulgazione contengono da circa 500 a circa 1000 mg del principio attivo. Un tecnico del ramo apprezzerà che queste composizioni realizzate contengono da circa 500 a circa 550, da circa 550 a circa 600, da circa 600 a circa 650, da circa 650 a circa 700, da circa 700 a circa 750,

da circa 750 a circa 800, da circa 800 a circa 850, da circa 850 a circa 900, da circa 900 a circa 950, da circa 950 a circa 1000 mg del principio attivo.

Dosaggi simili possono essere usati dei composti descritti nel presente documento nei metodi e negli usi della divulgazione.

Il composto attivo può essere efficace in un ampio intervallo di dosaggio ed è generalmente somministrato in una quantità farmaceuticamente efficace. Si comprenderà, tuttavia, che la quantità del composto effettivamente somministrata sarà solitamente determinata da un medico, in base alle circostanze rilevanti, inclusi la condizione da trattare, la via di somministrazione scelta, l'effettivo composto somministrato, l'età, il peso e la risposta del singolo paziente, la gravità dei sintomi del paziente, e simili.

Per preparare le composizioni solide quali le compresse, il principio attivo principale è miscelato con un eccipiente farmaceutico per formare una composizione di preformulazione solida contenente una miscela omogenea di un composto della presente divulgazione. Quando si fa riferimento a queste composizioni di preformulazione come omogenee, il principio attivo è tipicamente disperso in modo uniforme in tutta la composizione in modo tale che la composizione possa essere facilmente suddivisa in forme farmaceutiche unitarie ugualmente efficaci come compresse, pillole e capsule. Questa preformulazione solida è allora suddivisa in forme farmaceutiche unitarie del tipo descritto sopra contenenti, per esempio, da circa 0,1 a circa 1000 mg dell'ingrediente attivo della presente divulgazione.

Le compresse o pillole della presente divulgazione possono essere rivestite o altrimenti formulate per fornire una forma farmaceutica che offre il vantaggio di un'azione prolungata. Per esempio, la compressa o pillola può comprendere un componente di dosaggio interno e un componente di dosaggio esterno, quest'ultimo essendo sotto forma di un involucro al di sopra del primo. I due componenti possono essere separati da uno strato enterico che serve per resistere alla disintegrazione nello stomaco e permettere al componente interno di passare intatto nel duodeno o di essere rilasciato in modo ritardato. Può essere usata una varietà di materiali per tali strati o rivestimenti enterici, come materiali che includono una serie di acidi polimerici e miscele di acidi polimerici, quali materiali come gomma lacca, alcol cetilico e acetato di cellulosa.

Le forme liquide in cui i composti e le composizioni della presente divulgazione possono essere incorporati per somministrazione orale o mediante iniezione includono soluzioni acquose, sciroppi aromatizzati adatti, sospensioni acquose od oleose, ed emulsioni aromatizzate quali oli alimentari come olio di semi di cotone, olio di sesamo, olio di cocco o olio di arachidi, nonché elisir e simili veicoli farmaceutici.

Composizioni per inalazione o insufflazione includono soluzioni e sospensioni in solventi acquosi o organici farmaceuticamente accettabili, o loro miscele, e polveri. Le composizioni liquide o solide possono contenere eccipienti farmaceuticamente accettabili adatti come descritto sopra. In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono somministrate mediante la via respiratoria orale o nasale per un effetto locale o sistemico. Composizioni possono essere nebulizzate mediante l'uso di gas inerti. Le soluzioni nebulizzate possono essere respirate direttamente dal dispositivo nebulizzante oppure il dispositivo nebulizzante può essere attaccato a mascherina facciale, tendina o macchina per la respirazione a pressione positiva intermittente. Le composizioni in soluzione, sospensione o polvere possono essere somministrate oralmente o per via nasale da dispositivi che erogano la formulazione in modo appropriato.

Le formulazioni topiche possono contenere uno o più trasportatori convenzionali. In alcune forme di realizzazione, unguenti possono contenere acqua e uno o più trasportatori idrofobici selezionati da, per esempio, paraffina liquida, poliossietilen alchil etere, propilenglicole, vaselina bianca e simili. Composizioni di trasportatori di creme possono basarsi su acqua in combinazione con glicerolo e uno o più altri componenti, ad esempio, monostearato di glicerina, monostearato di PEG-glicerina e alcol cetilstearylco. Gel possono essere formulati usando alcol isopropilico e acqua, opportunamente in combinazione con altri componenti come, per esempio, glicerolo, idrossietil cellulosa e simili. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni topiche contengono almeno circa lo 0,1, almeno circa lo 0,25, almeno circa lo 0,5, almeno circa l'1, almeno circa il 2 o almeno circa il 5% in peso del composto della divulgazione. Le formulazioni topiche possono essere adeguatamente confezionate in provette di, per esempio, 100 g che sono facoltativamente associate a istruzioni per il trattamento dell'indicazione di selezione, per esempio, psoriasi o altra condizione cutanea.

La quantità di composto o di composizione somministrata a un paziente varierà a seconda di ciò che viene

somministrato, dello scopo della somministrazione, come profilassi o terapia, dello stato del paziente, del modo di somministrazione e simili. In applicazioni terapeutiche, le composizioni possono essere somministrate ad un paziente già affetto da una malattia in una quantità sufficiente a curare o almeno in parte arrestare i sintomi della malattia e delle sue complicanze. Dosi efficaci dipenderanno dalla condizione patologica da trattare nonché dal giudizio del medico curante a seconda di fattori come la gravità della malattia, l'età, il peso, la condizione generale del paziente e simili.

Le composizioni somministrate a un paziente possono essere sotto forma di composizioni farmaceutiche descritte sopra. Queste composizioni possono essere sterilizzate mediante tecniche di sterilizzazione convenzionali o possono essere filtrate in modo sterile. Le soluzioni acquose possono essere confezionate per uso così come sono o liofilizzate, la preparazione liofilizzata essendo combinata con un trasportatore acquoso sterile prima della somministrazione. Il pH delle preparazioni di composto tipicamente sarà tra 3 e 11, più preferibilmente tra 5 e 9 e, in modo massimamente preferibile, tra 7 e 8. Si comprenderà che l'uso di alcuni dei precedenti eccipienti, trasportatori o stabilizzanti risulterà nella formazione di sali farmaceutici.

Il dosaggio terapeutico di un composto della presente divulgazione può variare a seconda, per esempio, del particolare uso per cui viene effettuato il trattamento, della modalità di somministrazione del composto, della salute e della condizione del paziente, e il giudizio del medico prescrivente. La proporzione o concentrazione di un composto della divulgazione in una composizione farmaceutica può variare a seconda di una serie di fattori inclusi dosaggio, caratteristiche chimiche (ad esempio, idrofobia) e la via di somministrazione. Per esempio, i composti della divulgazione possono essere forniti in una soluzione tampone fisiologica acquosa contenente da circa lo 0,1 a circa il 10% p/v del composto per somministrazione parenterale. Alcuni intervalli di dose tipici sono da circa 1 µg/kg a circa 1 g/kg di peso corporeo al giorno. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di dose è da circa 0,01 mg/kg a circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno. Il dosaggio dipende verosimilmente da variabili quali il tipo e l'entità della progressione della malattia o del disturbo, lo stato di salute generale del particolare paziente, la relativa efficacia biologica del composto selezionato, la formulazione dell'eccipiente e la sua via di somministrazione. Dosi efficaci possono essere estrapolate da curve di dose-risposta derivate da

sistemi di test *in vitro* o su modelli animali.

Le composizioni della divulgazione possono inoltre includere uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi come un composto chemioterapico, steroideo, antinfiammatorio o immunosoppressore, esempi dei quali sono elencati nel presente documento.

#### *Composti marcati e metodi di saggio*

Un altro aspetto della presente divulgazione riguarda composti della divulgazione marcati (radiomarcati, marcati in modo fluorescente, eccetera) che potrebbero essere utili non solo in tecniche di imaging ma anche in saggi, sia *in vitro* sia *in vivo*, per localizzare e quantificare V617F in campioni tissutali, inclusi quelli umani, e per identificare gli inibitori di V617F mediante legame di un composto marcato. La sostituzione di uno o più degli atomi dei composti della presente divulgazione può anche essere utile nel generare ADME (adsorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) differenziata. Di conseguenza, la presente divulgazione include saggi per V617F che contengono tali composti marcati o sostituiti.

La presente divulgazione include inoltre composti isotopicamente marcati della divulgazione. Un composto "isotopicamente" marcato o "radiomarcato" è un composto della divulgazione, in cui uno o più atomi sono rimpiazzati o sostituiti con un atomo avente una massa atomica o un numero di massa diverso dalla massa atomica o dal numero di massa che si trova tipicamente in natura (vale a dire, esistente in natura). Radionuclidi idonei che possono essere incorporati in composti della presente divulgazione includono, tuttavia senza limitazione alcuna,  $^2\text{H}$  (scritto anche come D per deuterio),  $^3\text{H}$  (scritto anche come T per tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . Per esempio, uno o più atomi di idrogeno in un composto della presente divulgazione possono essere sostituiti da atomi di deuterio (ad esempio, uno o più atomi di idrogeno di un gruppo  $\text{C}_{1-6}$  alchile di Formula I possono essere facoltativamente sostituiti con atomi di deuterio, come  $-\text{CD}_3$  (vale a dire, trideuterometile) essendo sostituito con  $-\text{CH}_3$ ). In alcune forme di realizzazione, gruppi alchile delle Formule divulgate (ad esempio, Formula I) possono essere perdeuterati.

Uno o più atomi costituenti dei composti presentati qui possono essere rimpiazzati o sostituiti con isotopi degli atomi in abbondanza naturale o non naturale. In alcune forme di realizzazione, il composto include almeno un

atomo di deuterio. Per esempio, uno o più atomi di idrogeno in un composto presentato nel presente documento possono essere sostituiti o sostituiti da deuterio (ad esempio, uno o più atomi di idrogeno di un gruppo C<sub>1-6</sub> alchile possono essere sostituiti da atomi di deuterio, come -CD<sub>3</sub> essendo sostituito con -CH<sub>3</sub>). In alcune forme di realizzazione, il composto include due o più atomi di deuterio. In alcune forme di realizzazione, il composto include 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18, o 1-20 atomi di deuterio. In alcune forme di realizzazione, tutti gli atomi di idrogeno in un composto possono essere sostituiti o sostituiti da atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, ciascun atomo di idrogeno dei composti forniti nel presente documento, come atomi di idrogeno attaccati ad atomi di carbonio di sostituenti di alchile, alchenile, alchinile, arile, fenile, cicloalchile, eterocicloalchile, o eteroarile o gruppi di collegamento di -C<sub>1-4</sub> alchile-, alchilene, alchenilene, e alchinilene, come descritto nel presente documento, è facoltativamente sostituito da atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, ciascun atomo di idrogeno dei composti forniti nel presente documento, come da atomi di idrogeno ad atomi di carbonio di sostituenti di alchile, alchenile, alchinile, arile, fenile, cicloalchile, eterocicloalchile, o eteroarile o gruppi di collegamento -C<sub>1-4</sub> alchile-, alchilene, alchenilene, e alchinilene, come descritto nel presente documento, è sostituito da atomi di deuterio (vale a dire, i sostituenti di alchile, alchinile, arile, fenile, cicloalchile sostituenti eterocicloalchile, o eteroarile, o gruppi di collegamento di -C<sub>1-4</sub> alchile-, alchilene, alchenilene, e alchinilene sono perdeuterati).

In alcune forme di realizzazione, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 atomi di idrogeno dei composti forniti nel presente documento, come atomi di idrogeno attaccati ad atomi di carbonio di sostituenti di alchile, alchenile, alchinile, arile, fenile, cicloalchile, eterocicloalchile, o eteroarile o gruppi di collegamento di -C<sub>1-4</sub> alchile-, alchilene, alchenilene, e alchinilene, come descritto nel presente documento, sono facoltativamente sostituiti da atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 atomi di idrogeno dei composti forniti nel presente documento, come atomi di idrogeno attaccati ad atomi di carbonio di sostituenti di alchile, alchenile, alchinile, arile, fenile, cicloalchile, eterocicloalchile, o eteroarile o gruppi di collegamento di -C<sub>1-4</sub> alchile-, alchilene,

alchenilene, e alchinilene, come descritto nel presente documento, sono facoltativamente sostituiti da atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, il composto fornito nel presente documento (ad esempio, il composto di qualsiasi delle Formule I-V), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprende almeno un atomo di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, il composto fornito nel presente documento (ad esempio, il composto di qualsiasi delle Formule I-V), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprende due o più atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, il composto fornito nel presente documento (ad esempio, il composto di qualsiasi delle Formule I-V), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprende tre o più atomi di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, per un composto fornito nel presente documento (ad esempio, il composto di qualsiasi delle Formule I-V), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, tutti gli atomi di idrogeno sono sostituiti da atomi di deuterio (vale a dire, il composto è "perdeuterato").

Metodi di sintesi per includere isotopi in composti organici sono noti nell'arte (Deuterium Labeling in Organic Chemistry di Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange di Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey e Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling di James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Composti isotopicamente marcati possono essere usati in vari studi come spettroscopia NMR, esperimenti di metabolismo e/o saggi.

La sostituzione con isotopi più pesanti come il deuterio può fornire alcuni vantaggi terapeutici derivanti da una maggiore stabilità metabolica, ad esempio emivita *in vivo* aumentata o requisiti di dosaggio ridotti e quindi può essere preferita in alcune circostanze. (vedere, ad esempio, A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). In particolare, la sostituzione in uno o più siti metabolici può offrire uno o più dei vantaggi terapeutici.

Il radionuclide che è incorporato nei presenti composti radiomarcanti dipenderà dalla specifica applicazione di

tale composto radiomarcato. Ad esempio, per i saggi di marcatura e concorrenza di V617F *in vitro*, i composti che incorporano  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  o  $^{35}\text{S}$  possono essere utili. Per le applicazioni di radiodiagnostica per immagini,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  possono essere utili.

È inteso che un "composto radiomarcato" o "marcato" è un composto che ha incorporato almeno un radionuclide. In alcune forme di realizzazione, il radionuclide è scelto dal gruppo costituito da  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  e  $^{82}\text{Br}$ .

La presente divulgazione può inoltre includere metodi sintetici per incorporare radioisotopi in composti della divulgazione. Metodi di sintesi per incorporare radioisotopi in composti organici sono ben noti nell'arte e un tecnico del ramo riconoscerà facilmente i metodi applicabili per i composti della divulgazione.

Un composto marcato della divulgazione può essere usato in un saggio di screening per identificare/valutare composti. Per esempio, un composto appena sintetizzato o identificato (vale a dire, composto di test) che è marcato può essere valutato per la sua capacità di legare V617F monitorando la sua variazione di concentrazione quando entra a contatto con V617F, attraverso il tracciamento della marcatura. Per esempio, è possibile valutare la capacità di un composto in esame (marcato) di ridurre il legame di un altro composto che è noto legarsi a V617F (ossia, composto standard). Di conseguenza, la capacità di un composto di test di competere con il composto standard per legarsi a V617F direttamente è correlata alla sua affinità di legame. Di contro, in alcuni saggi di screening il composto standard è marcato e i composti di test non sono marcati. Di conseguenza, la concentrazione del composto standard marcato è monitorata per valutare la competizione tra il composto standard e il composto di test e la relativa affinità di legame del composto di test è, pertanto, accertata.

#### *Kit*

La presente divulgazione include anche kit farmaceutici utili, per esempio, nel trattamento o nella prevenzione di malattie o disturbi associati a V617F come descritto nel presente documento, che includono uno o più contenitori contenenti una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto della divulgazione. Tali kit possono inoltre includere, se desiderato, uno o più di vari componenti di kit farmaceutici convenzionali, come, per esempio, contenitori con uno o più vettori farmaceuticamente accettabili,

contenitori aggiuntivi, ecc., come sarà facilmente evidente ai tecnici del ramo. Nel kit possono anche essere incluse istruzioni o come foglietti illustrativi o come etichette, che indicano quantità dei componenti da somministrare, linee guida per la somministrazione e/o linee guida per la miscelazione dei componenti.

L'invenzione sarà descritta in maggior dettaglio per mezzo di esempi specifici. I seguenti esempi sono offerti a scopo illustrativo e non sono intesi limitare l'invenzione in alcun modo. I tecnici del ramo riconosceranno prontamente una varietà di parametri non critici che possono essere cambiati o modificati per rendere essenzialmente gli stessi risultati.

### ESEMPI

Le purificazioni in LC-MS preparativa di alcuni dei composti preparati sono state eseguite su sistemi di frazionamento diretto da massa Waters. La configurazione, i protocolli e il software di controllo di base dell'apparecchiatura per il funzionamento di questi sistemi sono stati descritti in dettaglio in letteratura (vedere ad esempio "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); e "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

I composti separati sono stati tipicamente sottoposti a cromatografia liquida analitica con spettrometria di massa (LCMS) per l'analisi della purezza nelle seguenti condizioni: Strumento = Agilent serie 1100, LC/MSD; colonna: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 2,1 x 50 mm, tamponi: fase mobile A: TFA allo 0,025% in acqua e fase mobile B: acetonitrile; gradiente da 2% a 80% di B in 3 minuti con portata di 2,0 mL/minuto.

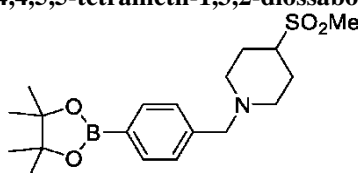
Alcuni dei composti preparati sono stati anche separati su scala preparativa mediante cromatografia liquida ad alta prestazione in fase inversa (RP-HPLC) con rilevatore MS o cromatografia flash (gel di silice) come indicato negli Esempi. Le condizioni tipiche della colonna di cromatografia liquida ad alta prestazione in fase inversa preparativa (RP-HPLC) sono le seguenti:

pH = 2 purificazioni: colonna Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x 100

mm, eluendo con fase mobile A: TFA (acido trifluoroacetico) allo 0,1% in acqua e fase mobile B: acetonitrile; la portata era di 60 mL/minuto, il gradiente di separazione è stato ottimizzato per ciascun composto usando il protocollo di ottimizzazione del metodo specifico del composto come descritto in letteratura (vedere ad esempio "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

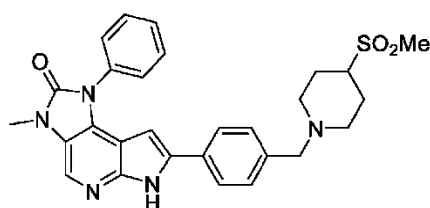
pH = 10 purificazioni: colonna Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x 100 mm, eluendo con fase mobile A: NH<sub>4</sub>OH allo 0,1% in acqua e fase mobile B: acetonitrile; la portata era di 60 mL/minuto, il gradiente di separazione è stato ottimizzato per ciascun composto usando il protocollo di ottimizzazione del metodo specifico del composto come descritto in letteratura (vedere ad esempio "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

**Intermedio 1. 4-(Metilsolfonil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)benzil)piperidina**

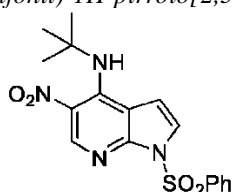


Una soluzione di 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (900 mg, 3,03 mmol) [Sigma-Aldrich, 718513] e 4-(metilsolfonil)piperidina (700 mg, 4,29 mmol) in THF secco (15 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (2,00 g, 6,14 mmol) a temperatura ambiente cui segue agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi filtrata e diluita con etil acetato (50 mL) e acqua (10 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (20 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a dare un solido bianco amorfo (1,06 g, 2,80 mmol, 93,3%). Il prodotto è stato usato senza ulteriore purificazione. LCMS per C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BNO<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 380,2; trovato: 380,2.

**Esempio 1. 3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**

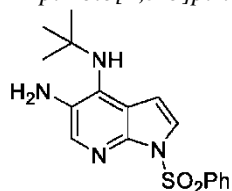


Passaggio 1. *N*-(*tert*-Butil)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina



Una soluzione di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,00 g, 14,8 mmol) [eNovation Chemicals, D572641] in alcol isopropilico (40 mL) a temperatura ambiente è stata trattata con *tert*-butil ammina (2,50 g, 34,2 mmol) e agitata a 80 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a 0 °C e mantenuta a 0 °C per 6 ore. Il precipitato risultante è stato raccolto usando filtrazione seguita da lavaggio con esani a produrre il prodotto desiderato come solido giallo chiaro (4,66 g, 12,5 mmol, 84,1%). LCMS per C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 375,1; trovato: 375,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,55 (s, 9H).

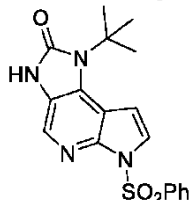
Passaggio 2. *N*<sup>t</sup>-(*tert*-Butil)-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4,5-diammina



Una soluzione di *N*-(*tert*-butil)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina (4,50 g, 12,0 mmol) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 60 mL) è stata trattata con polvere di ferro (4,50 g, 80,5 mmol) e cloruro di ammonio (4,50 g, 84,9 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi agitata a 70 °C per 2 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela risultante è stata diluita con etil acetato (200 mL) e acqua (50 mL), a cui è seguita filtrazione. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con etil acetato (50 mL x 2). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre

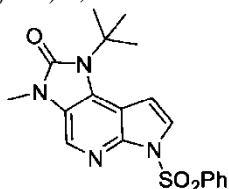
un solido scuro amorfo (4,12 g, 99,7%). Il prodotto grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per  $C_{17}H_{21}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 345,1; trovato: 345,1.

*Passaggio 3. 1-(terz-Butil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di *N*<sup>t</sup>-(terz-butil)-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4,5-diammina grezza (4,12 g, 12,0 mmol) in acetonitrile secco (80 mL) è stata trattata con 1,1'-carbonildiimidazolo (4,50 g, 27,8 mmol) a temperatura ambiente, cui è seguita agitazione per 12 ore alla stessa temperatura. La miscela risultante è stata poi diluita con etil acetato (500 mL), THF (100 mL) e acqua (200 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su  $MgSO_4$ , filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo (4,35 g, 97,9%). Il prodotto grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per  $C_{18}H_{19}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371,1; trovato: 371,1.

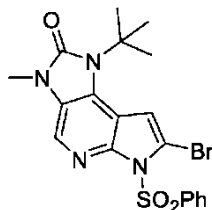
*Passaggio 4. 1-(terz-Butil)-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 1-(terz-butil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one grezzo (4,35 g, 11,8 mmol) in dimetilformamide secca (80 mL) è stata trattata con NaH 60% in olio minerale (0,80 g, 20,0 mmol) a 0 °C, cui è seguita agitazione per 30 minuti a 0 °C. La miscela risultante è stata trattata con MeI (3,00 g, 21,1 mmol) a 0 °C, e agitata per 30 minuti a 0 °C. La reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (20 mL) a 0 °C, e diluita con etil acetato (500 mL) e acqua (100 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su  $MgSO_4$ , filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido

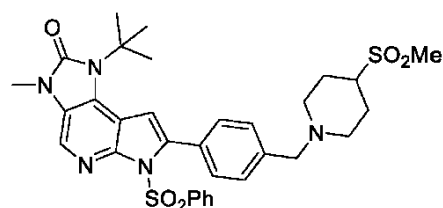
amorfo giallo (2,91 g, 64,2%). LCMS per  $C_{19}H_{21}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,1; trovato: 385,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,74 (s, 9H).

*Passaggio 5. 7-Bromo-1-(terz-butil)-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



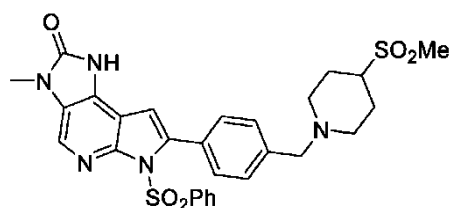
Una soluzione di 1-(terz-butil)-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (1,46 g, 3,79 mmol) in THF secco (15 mL) è stata trattata con soluzione di litio diisopropilammide (2,5 mL, 5,0 mmol, 2 M in THF/eptano/etilbenzene; Sigma-Aldrich, 361798) a -78 °C in un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti, ed è stato poi aggiunto 1,2-dibromotetracloroetano (2,00 g in 2,00 mL di THF, 6,22 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e poi sottoposta a quenching con 5 mL di NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo. La sospensione risultante è stata diluita con etil acetato (100 mL) e spenta con acqua (30 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido giallo amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (1,15 g, 2,49 mmol, 65,6%). LCMS per  $C_{19}H_{20}BrN_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 463,0, 465,0; trovato: 463,1, 465,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,68 (s, 9H).

*Passaggio 6. 1-(terz-Butil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 7-bromo-1-(terz-butil)-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (150,0 mg, 324,7  $\mu\text{mol}$ ) e 4-(metilsolfonil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)benzil)piperidina (Intermedio 1, 190,0 mg, 500,0  $\mu\text{mol}$ ) in 1,4-diossano/acqua (5:1, 6 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (100 mg, 724,5  $\mu\text{mol}$ ) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (25 mg, 31,0  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo (25 mL), filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (187,0 mg, 294,5  $\mu\text{mol}$ , 90,7%). LCMS per  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 636,2; trovato: 636,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,60 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,45 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,31 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).

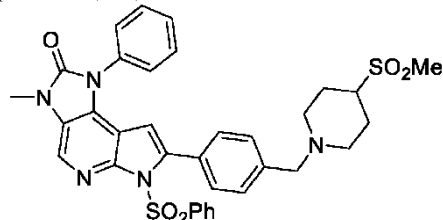
*Passaggio 7. 3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 1-(terz-butil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (187,0 mg, 294,5  $\mu\text{mol}$ ) in TFA (4,00 mL) è stata agitata a 110 °C per 10 ore. La miscela risultante è stata concentrata e usata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione (162,0 mg, 93,8%). LCMS per  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 580,2; trovato: 580,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,51 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,69

(s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,60 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,45 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,30 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).

*Passaggio 8. 3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (162,0 mg, 279,7  $\mu\text{mol}$ ) e acido fenilboronico (122,0 mg, 1000,0  $\mu\text{mol}$ ) in diclorometano/trietilammina (3:1, 4 mL) è stata trattata con  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (55 mg, 300,0  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente, cui è seguita agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo (25 mL), filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (98,0 mg, 149,6  $\mu\text{mol}$ , 53,5%). LCMS per  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 656,2$ ; trovato: 656,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,70 - 7,49 (m, 12H), 5,86 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,58 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H).

*Passaggio 9. 3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

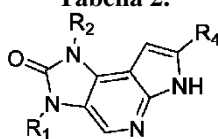
Una soluzione di 3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (90,0 mg, 137,4  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (2 mL) è stata trattata con idrossido di sodio (0,3 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) e la miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con TFA (0,2 mL). La miscela è stata poi purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato (55,7 mg, 64,0%)

come un sale di TFA, un solido bianco. LCMS per  $C_{28}H_{30}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 516,2; trovato: 516,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,72 - 7,48 (m, 7H), 6,16 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H).

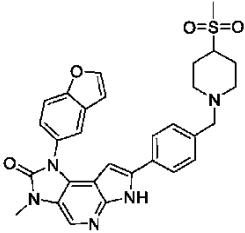
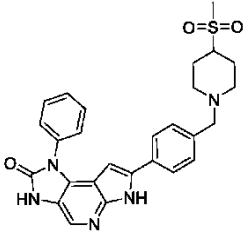
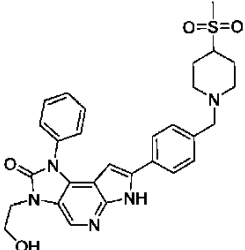
### Esempi 2-9.

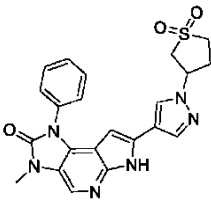
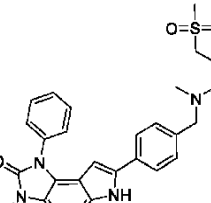
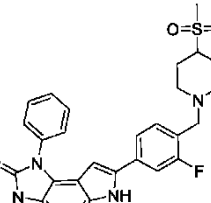
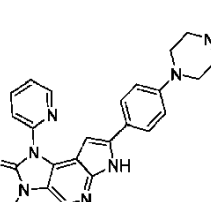
Gli Esempi 2-9 nella Tabella 2 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 1, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

Tabella 2.

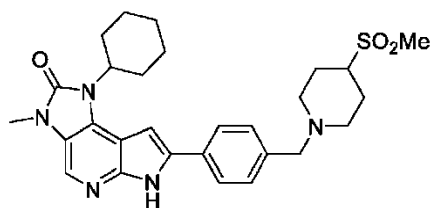


Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
2	1-(4-Metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		546,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,25 (d, <i>J</i> =

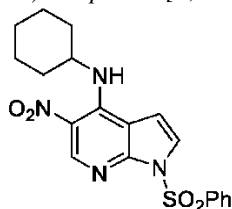
				10,6 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H).
3	1-(Benzofuran-5-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		556,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,40 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,25 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H).
4	7-(4-((4-(Metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		502,2	
5	3-(2-Idrossietil)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		546,2	

6	7-(1-(1,1-Diossidotetraidrotiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		449,1	
7	3-Metil-7-(4-((metil(3-(metilsolfonil)propil)ammino)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		504,2	
8	7-(3-Fluoro-4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		534,2	
9	7-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		454,2	

**Esempio 10. 1-Cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**

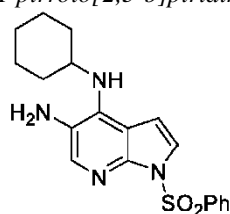


*Passaggio 1. N-Cicloesil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina*



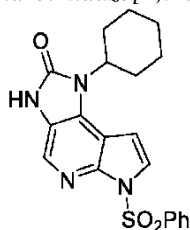
Una soluzione di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,00 g, 14,8 mmol; eNovation Chemicals, D572641) in alcol isopropilico (40 mL) a temperatura ambiente è stata trattata con ciclopentil ammina (2,50 g, 29,4 mmol) e agitata a 80 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e mantenuta a 80 °C per 6 ore. Il precipitato risultante è stato raccolto mediante filtrazione seguita da lavaggio con esani a produrre il prodotto desiderato come solido giallo chiaro (4,91 g, 83,1%). LCMS per C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 401,1; trovato: 401,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,26 (m, 1H).

*Passaggio 2. N<sup>4</sup>-Cicloesil-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4,5-diammina*



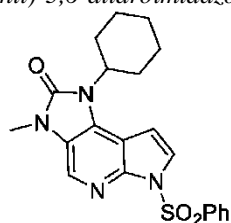
Una soluzione di *N*-cicloesil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina (4,80 g, 12,0 mmol) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 60 mL) è stata trattata con polvere di ferro (4,50 g, 80,5 mmol) e cloruro di ammonio (4,50 g, 84,9 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi agitata a 70 °C per 2 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela risultante è stata diluita con etil acetato (200 mL) e acqua (50 mL), a cui è seguita filtrazione. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con etil acetato (50 mL x 2). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a dare un solido scuro amorfo (4,21 g, 94,8%). Il prodotto grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371,1; trovato: 371,2.

*Passaggio 3. 1-Cicloesil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one*



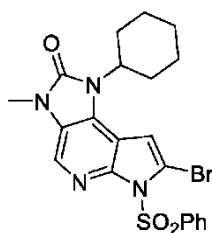
Una soluzione di *N*<sup>t</sup>-cicloesil-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4,5-diammina grezza (4,21 g, 11,4 mmol) in acetonitrile secco (80 mL) è stata trattata con 1,1'-carbonyldiimidazolo (4,50 g, 27,8 mmol) a temperatura ambiente, cui è seguita agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata diluita con etil acetato (500 mL), THF (100 mL) e acqua (200 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo (4,06 g, 89,9%). Il prodotto grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 397,1; trovato: 397,1.

*Passaggio 4. 1-Cicloesil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one*



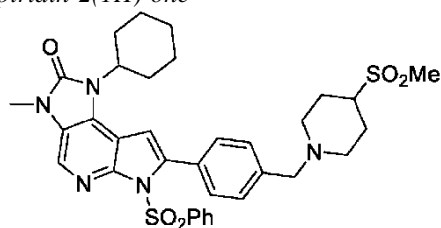
Una soluzione di 1-cicloesil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one grezzo (4,06 g, 10,2 mmol) in dimetilformammide secca (80 mL) è stata trattata con NaH 60% in olio minerale (0,80 g, 20,0 mmol) a 0 °C, cui è seguita agitazione per 30 minuti. La miscela risultante è stata trattata con MeI (3,00 g, 21,1 mmol) a 0 °C, e agitata per 30 minuti. La reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (20 mL) a 0 °C, e diluita con etil acetato (500 mL) e acqua (100 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a dare un solido amorfo scuro. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (2,39 g, 57,1%). LCMS per C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 411,1; trovato: 411,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,69 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 1H).

*Passaggio 5. 7-Bromo-1-cicloesil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one*



Una soluzione di 1-cicloesil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one (1,60 g, 3,90 mmol) in THF secco (15 mL) è stata trattata con soluzione di litio diisopropilammide (2,5 mL, 5,0 mmol, 2 M in THF/eptano/etilbenzene; Sigma-Aldrich, 361798) a -78 °C in un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti, poi è stato poi aggiunto 1,2-dibromotetracloroetano (2,00 g in 2,00 mL di THF, 6,22 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e poi sottoposta a quenching con 5 mL di NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo. La miscela risultante è stata diluita con 100 mL di etil acetato e 30 mL di acqua. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido giallo amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (1,21 g, 63,4%). LCMS per C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 489,0, 491,0; trovato: 489,1, 491,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,28 (m, 1H).

*Passaggio 6. 1-Cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 7-bromo-1-cicloesil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one (150,0 mg, 306,8 μmol) e 4-(metilsolfonil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)benzil)piperidina (Intermedio 1, 190,0 mg, 500,0 μmol) in diossano/acqua (5:1, 6 mL) è stata trattata con

carbonato di potassio (100 mg, 724,5  $\mu\text{mol}$ ) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (25 mg, 31,0  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi diluita con metanolo (25 mL), filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (162,0 mg, 80,0%). LCMS per  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 662,2; trovato: 662,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,54 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,31 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,66 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 1H).

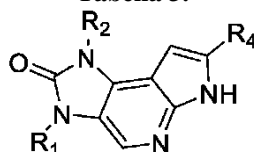
*Passaggio 7. 1-Cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

Una soluzione di 1-cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (162,0 mg, 249,9  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (2 mL) è stata trattata con idrossido di sodio (0,4 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) e la miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con TFA (0,2 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato (101,3 mg, 63,8%) come un sale di acido trifluoroacetico (un solido bianco). LCMS per  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 522,2; trovato: 522,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,49 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,58 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 4H), 1,96 - 1,79 (m, 6H), 1,77 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,36 (m, 1H).

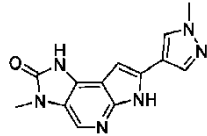
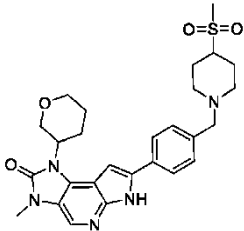
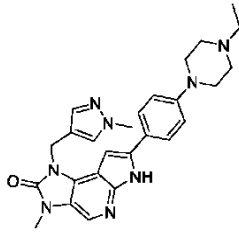
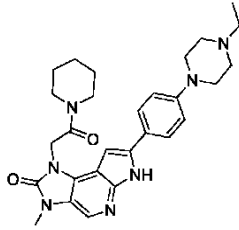
### **Esempi 11-17.**

Gli Esempi 11-17 nella Tabella 3 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 10 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

Tabella 3.

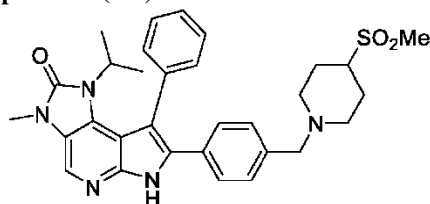


Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
11	1-( <i>terz-Butil</i> )-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		496,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,27 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,86 (s, 9H).
12	1-Cicloesil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		429,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ δ 12,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,91 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 1,84 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 1,75 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (m, 1H).
13	1-Ciclopentil-3-etil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-		522,3	

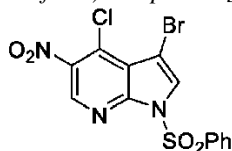
	<i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one			
<b>14</b>	3-Metil-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		269,1	
<b>15</b>	3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		524,2	
<b>16</b>	7-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		471,3	
<b>17</b>	7-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(2-osso-2-(piperidin-1-il)etil)-3,6-		502,3	

diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin- 2(1 <i>H</i> )-one			
---	--	--	--

**Esempio 18. 1-Isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**

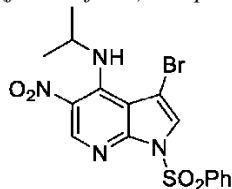


*Passaggio 1. 3-Bromo-4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina*



A una soluzione di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,00 g, 14,8 mmol; eNovation Chemicals, D572641) in dimetilformammide secca (30 mL), N-bromosuccinimide (5,00 g, 28,1 mmol) è stata aggiunta a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata agitata per 60 minuti a 60 °C. La miscela di reazione gialla è stata raffreddata a 0 °C e mantenuta alla stessa temperatura per 6 ore. Il precipitato risultante è stato raccolto usando filtrazione seguita da lavaggio con esani a dare il prodotto desiderato come solido giallo chiaro (5,35 g, 87,2%). LCMS per C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,9, 417,9; trovato: 415,9, 417,9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H).

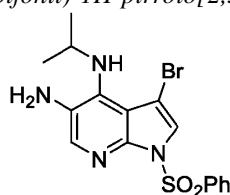
*Passaggio 2. 3-Bromo-N-isopropil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina*



Una soluzione di 3-bromo-4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,00 g, 12,0 mmol) in

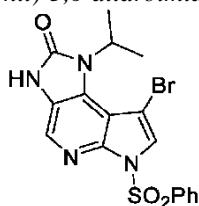
alcol isopropilico (40 mL) a temperatura ambiente è stata trattata con isopropil ammina (2,50 g, 43,3 mmol) e agitata a 80 °C per 30 minuti. La miscela di reazione gialla è stata raffreddata a 0 °C e mantenuta a 0 °C per 6 ore. Il precipitato risultante è stato raccolto mediante filtrazione seguita dal lavaggio con esani a dare il prodotto desiderato come solido giallo chiaro (4,51 g, 85,6%). LCMS per  $C_{16}H_{16}BrN_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 439,0, 441,0; trovato: 439,0, 441,0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

*Passaggio 3. 3-Bromo-N<sup>i</sup>-isopropil-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5-diammina*



Una soluzione di 3-bromo-N-isopropil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ammina (4,70 g, 10,7 mmol) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 60 mL) è stata trattata con polvere di ferro (4,50 g, 80,5 mmol) e cloruro di ammonio (4,50 g, 84,9 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 2 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela risultante è stata diluita con etil acetato (200 mL) e acqua (50 mL), a cui è seguita filtrazione. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con etil acetato (50 mL x 2). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo (4,32 g, 98,1%). Il prodotto grezzo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per  $C_{16}H_{18}BrN_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,0, 411,0; trovato: 409,0, 411,0.

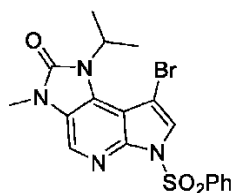
*Passaggio 4. 8-Bromo-1-isopropil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 3-bromo-N<sup>i</sup>-isopropil-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5-diammina grezza (4,32 g, 10,5 mmol) in acetonitrile secco (80 mL) è stata trattata con 1,1'-carbonildiimidazolo (4,50 g, 27,8 mmol) a temperatura ambiente, cui è seguita agitazione per 12 ore. La miscela risultante è stata diluita con etil acetato

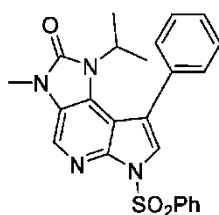
(500 mL), THF (100 mL) e acqua (200 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo (4,19 g, 91,7%). Il prodotto grezzo è stato spostato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS per C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 435,0, 437,0; trovato: 435,0, 437,0.

*Passaggio 5. 8-Bromo-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



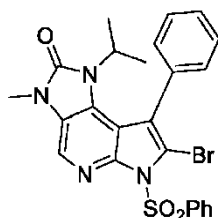
Una soluzione di 8-bromo-1-isopropil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one grezzo (4,19 g, 9,63 mmol) in dimetilformammide secca (80 mL) è stata trattata con NaH 60% in olio minerale (0,80 g, 20,0 mmol) a 0 °C, cui è seguita agitazione per 30 minuti a 0 °C. La miscela risultante è stata trattata con MeI (3,00 g, 21,1 mmol) a 0 °C, e agitata a 0 °C per 30 minuti. La reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (20 mL) a 0 °C, e diluita con etil acetato (500 mL) e acqua (100 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (200 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido scuro amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (1,82 g, 42,2%). LCMS per C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 449,0, 451,0; trovato: 449,0, 451,0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,50 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

*Passaggio 6. 1-Isopropil-3-metil-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 8-bromo-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,300 g, 0,668 mmol) e acido fenilboronico (0,122 mmol, 0,100 mmol) in diossano/acqua (5:1, 6 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (0,200 g, 1,449 mmol) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (25 mg, 31  $\mu$ mol) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo (20 mL), filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (0,205 g, 68,7%). LCMS per  $C_{24}H_{23}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 447,1; trovato: 447,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,04 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 6H).

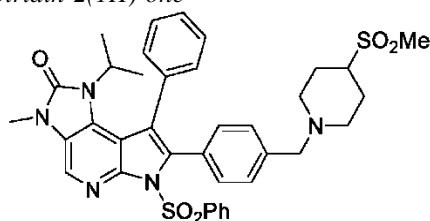
*Passaggio 7. 7-Bromo-1-isopropil-3-metil-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 1-isopropil-3-metil-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,200 g, 0,448 mmol) in THF secco (3 mL) è stata trattata con soluzione di litio diisopropilammide (0,5 mL, 1,0 mmol, 2 M in THF/eptano/etilbenzene) [Sigma-Aldrich, 361798] a -78 °C in un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti prima dell'aggiunta di 1,2-dibromotetracloroetano (0,250 g in 0,5 mL di THF, 0,777 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e poi sottoposta a quenching mediante  $NH_4Cl$  acquoso saturo (5 mL). La sospensione risultante è stata diluita con etil

acetato (10 mL) e spenta con acqua (5 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (10 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido giallo amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (0,182 g, 0,345 mmol, 77,0%). LCMS per C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 525,1, 527,1; trovato: 525,0, 527,0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

*Passaggio 8. 1-Isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 7-bromo-1-isopropil-3-metil-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one (30,0 mg, 57,1 μmol) e 4-(metilsolfonil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)benzil)piperidina (Intermedio 1, 38,0 mg, 72,4 μmol) in diossano/acqua (5:1, 2 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (20 mg, 144,9 μmol) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (5 mg, 6,2 μmol) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo (5 mL), filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (27,0 mg, 38,7 μmol, 52,4%). LCMS per C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 698,2; trovato: 698,3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 5H), 4,32 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

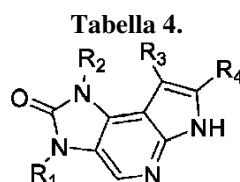
*Passaggio 9. 1-Isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-*

*d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

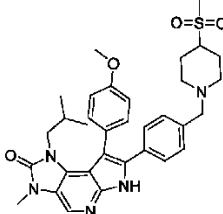
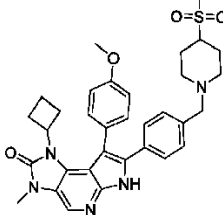
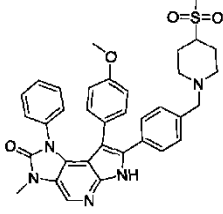
Una soluzione di 1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (27,0 mg, 38,7  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (2 mL) è stata trattata con idrossido di sodio (0,3 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) e la miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con acido trifluoroacetico (TFA, 0,2 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (16,5 mg, 24,6  $\mu\text{mol}$ , 63,6%) come un sale di acido trifluoroacetico, un solido bianco. LCMS per  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 558,3; trovato: 558,3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 9H), 4,25 (s, 2H), 3,51 (d,  $J$  = 11,3 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,24 (d,  $J$  = 11,3 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,04 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 6H).

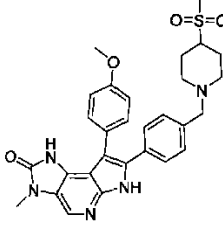
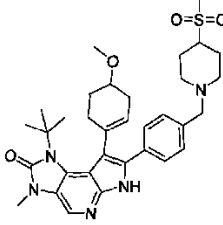
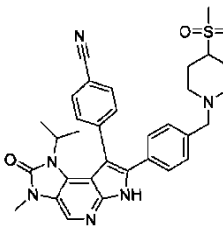
**Esempi 19-74.**

Gli Esempi 19-74 nella Tabella 4 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 18 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

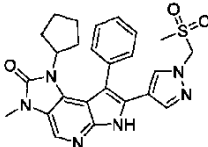
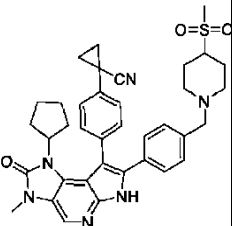


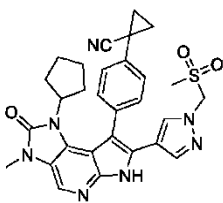
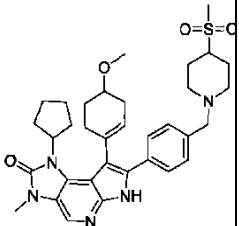
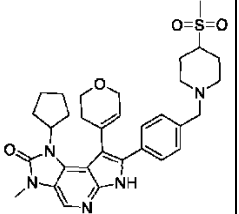
Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
19	1-Cicloesil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		628,3	

20	1-Isobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		602,3	
21	1-Ciclobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		600,3	
22	8-(4-Metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		622,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,23 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,06 - 6,94 (m, 5H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,23 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H)

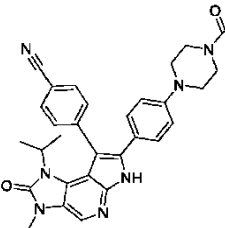
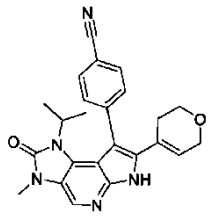
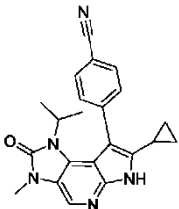
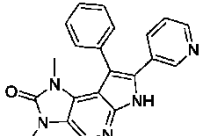
23	8-(4-Metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		546,2	
24	1-(terz-Butil)-8-(4-metossicicloes-1-en-1-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		606,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,64 - 3,52 (brs, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,69 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).
25	4-(1-Isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)benzonnitrile		583,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,57 (m, 4H).

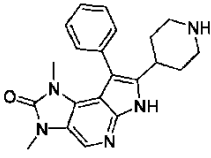
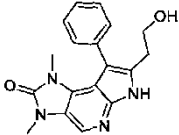
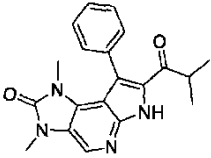
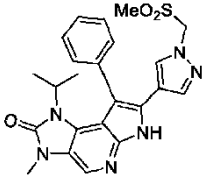
				3,38 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,24 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).
26	1-(4-(1-Isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile		623,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 8H), 4,26 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (m, 2H) 2,23 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).
27	Acido 4-((4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)-1H-pirazol-1-il)metil)benzoico		682,3	
28	1-Ciclopentil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		584,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 9H), 4,25 (s,

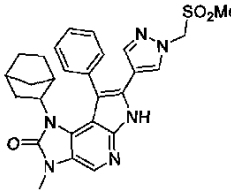
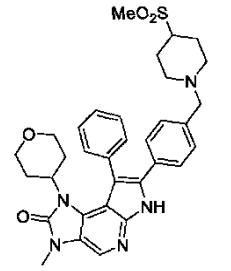
				2H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).
<b>29</b>	1-Ciclopentil-3-metil-7-(1- ((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8- fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		491,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).
<b>30</b>	1-(4-(1-Ciclopentil-3-metil-7-(4-((4- (metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2- osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8- il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile		649,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 - 7,26 (m, 8H), 4,24 (s, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,97

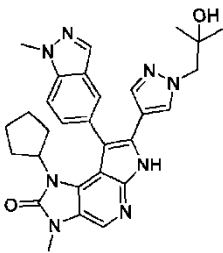
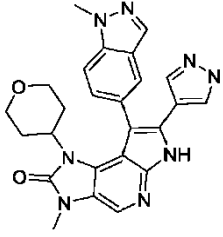
				(m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).
<b>31</b>	1-(4-(1-Ciclopentil-3-metil-7-(1- ((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2- osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- d]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8- il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile		556,2	
<b>32</b>	1-Ciclopentil-8-(4-metossicicloes-1-en-1- il)-3-metil-7-(4-((4- (metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)- 3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		618,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,09 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 5H), 3,38 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 7H), 2,05 - 1,74 (m, 8H), 1,71 - 1,51 (m, 3H)
<b>33</b>	1-Ciclopentil-8-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)- 3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin- 1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-		590,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89

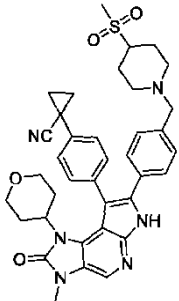
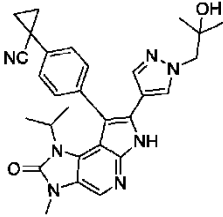
	<i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one			(d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,28 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 6H), 1,66 (m, 2H)
34	8-Ciclopropil-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		494,2	
35	8-(6-Metossipiridin-3-il)-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		561,2	
36	4-(1-Isopropil-3-metil-2-osso-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)benzonnitrile		489,2.	

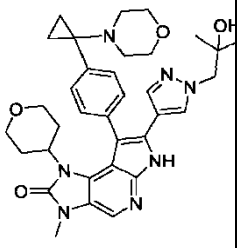
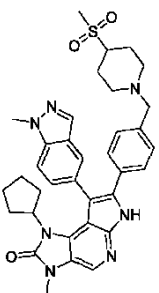
37	4-(7-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)benzotrile		534,3	
38	4-(7-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)benzotrile		414,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,03 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H)
39	4-(7-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-8-il)benzotrile		372,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 0,94 (m, 2H), 0,89 (m, 2H)
40	1,3-Dimetil-8-fenil-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-		356,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,57 (s,

	2(1H)-one			1H), 8,57 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 5H), 3,43 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)
41	1,3-Dimetil-8-fenil-7-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		362,2	
42	7-(2-Idrossietil)-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		323,1	
43	7-Isobutiril-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		349,2	
44	1-Isopropil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		465,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

45	1-(Biciclo[2.2.1]eptan-2-il)-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		517,2  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,29 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H). 1,18 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,96 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,29 (m, 1H).
46	3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		600,3  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,40 (d, 3H), 3,39 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (m, 2H) 2,41 (m, 4H), 2,24 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H),

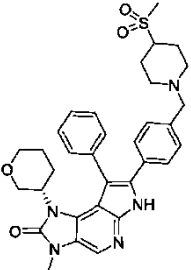
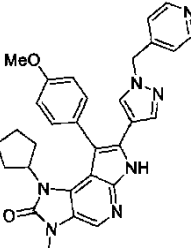
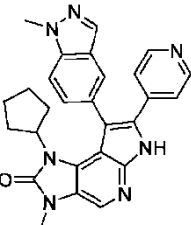
				1,84 (m, 2H), 1,21 (m, 2H)
47	1-Ciclopentil-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		525,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz 1H), 7,09 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,95 (s, 6H), 0,60 (m, 1H), 0,14 (m, 1H)
48	3-Metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		483,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,13 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,36 (s,

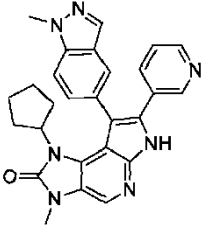
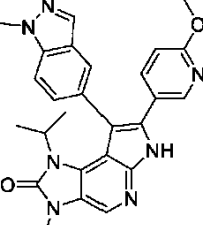
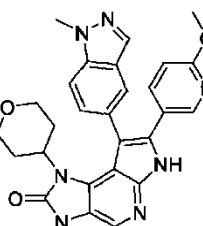
				3H), 2,37 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,09 (m, 1H)
49	1-(4-(3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile		665,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 4H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,22 (m, 2H)
50	1-(4-(7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile		510,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,45 (m,

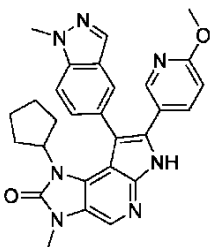
				1H), 3,35 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,03 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 0,99 (s, 6H)
<b>51</b>	7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-metil-8-(4-(1-morfolinociclopropil)fenil)-1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		612,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,75-3,58 (m, 7H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,18-1,07 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 3H), 0,99 (s, 6H)
<b>52</b>	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		638,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (s,

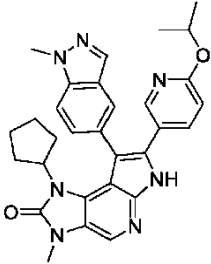
				3H), 3,34 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,10 (m, 1H)
53	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		544,3	
54	1-Ciclopentil-7-(1-(2-metossietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		511,3	
55	7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		499,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,44 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz 1H), 7,04 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,36

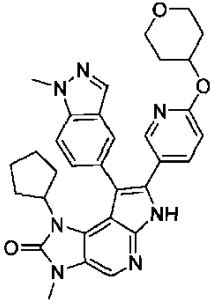
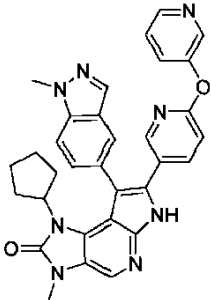
				(s, 3H), 0,96 (d, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,95 (s, 6H), 0,81 d, $J = 7,4$ Hz, 3H)
56	1-Ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		517,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz 1H), 7,23 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,14 (m, 1H)
57	1-Ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(tieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		520,2	

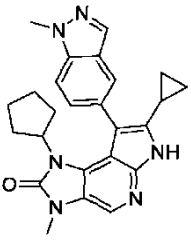
58	(S)-3-Metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2H-piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		600,3	
59	1-Ciclopentil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		520,2	
60	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piridin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one		464,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,76 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz 2H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,51(m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,09 (s, 1H)

61	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		464,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,58 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,11 (s, 1H)
62	1-Isopropil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		468,2	
63	7-(6-Metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		510,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H),

				7,57 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,09 (m, 1H)
64	1-Ciclopentil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		494,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H),

				1,28 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,11 (s, 1H)
65	1-Ciclopentil-7-(6-isopropossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		522,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,23 (dd, <i>J</i> = 6,4 Hz, 0,9 Hz, 6H), 1,06 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,11 (s, 1H)

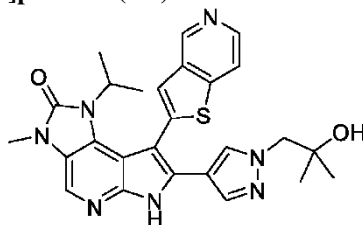
66	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(6-((tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)ossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		564,3 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,00-1,77 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,11 (s, 1H)
67	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(6-(piridin-3-ilossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		557,2 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,44 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,6

				Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,11 (s, 1H)
68	1-Ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(1- metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6- diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin- 2(1 <i>H</i> )-one		427,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11,61 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J =$ 9,1 Hz, 0,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), 0,18 (s, 1H)

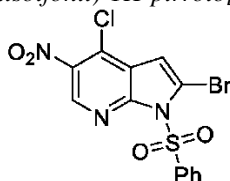
69	7-(Cicloes-1-en-1-il)-1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		467,3	
70	1-Ciclopentil-7-(2-idrossietil)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		431,2	
71	1-Ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(tieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		430,2	
72	2-(1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-7-il)ciclopropan-1-carbonitrile		452,2	
73	<i>N</i> -(4-(7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-1(2H)-il)cicloesil)-2-metossiacetamide		626,3	
74	<i>N</i> -(4-(7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-		596,3	

1(2 <i>H</i> )-il)cicloesil)acetammide			
--	--	--	--

**Esempio 75. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo [2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**

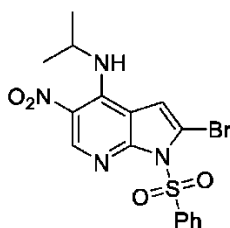


*Passaggio 1. 2-Bromo-4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina*



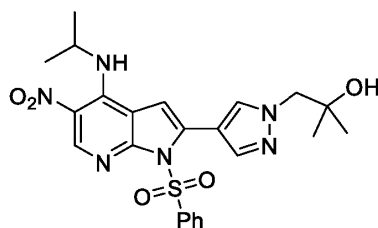
Una soluzione di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (10,0 g, 29,6 mmol; affinità) in diclorometano (100 mL) è stata agitata con bicarbonato di sodio saturo (50 mL) per 10 minuti. Lo strato organico è stato separato, essiccato con solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare un solido giallo che è stato posto sottovuoto a pressione ridotta a 50 °C per 30 minuti a dare 9,46 g di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina. Una soluzione di 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (9,46 g, 28,0 mmol) in THF (93,0 ml) a -78 °C è stata trattata con LDA (soluzione 2 M in THF/eptano/etilbenzene) (42,0 mL, 84,0 mmol) e agitata a -78 °C per 45 minuti. La miscela di reazione è stata trattata con 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (18,2 g, 56,0 mmol) in THF (93,0 ml) e agitata a -78 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a 0 °C e agitata a 0 °C per 1 ora. La miscela di reazione è stata sottoposta a quenching con HCl 1 M (100 mL), diluita con acqua (100 mL), ed estratta con etil acetato (2 x 100 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare un residuo nero grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando diclorometano (100%) ha dato il prodotto desiderato (8,64 g, 74,0%) con purezza del 50-60%. LC/MS per C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,9, 417,9; trovato: 415,9, 417,9.

*Passaggio 2. 2-Bromo-N-isopropil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina*



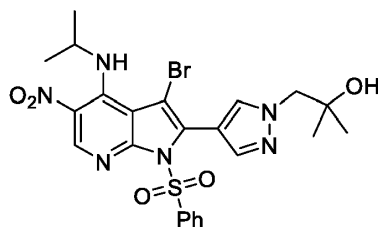
Una soluzione di 2-bromo-4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,18 g, 5,24 mmol) e propan-2-ammina (0,893 ml, 10,5 mmol) in diclorometano (30,8 ml) è stata trattata con base di Hunig (2,75 ml, 15,7 mmol) e agitata a 20 °C per 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato in esani (dallo 0% al 50%) ha dato il prodotto desiderato (1,84 g, 80,0%) come solido giallo. LC/MS per C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 439,0, 441,0; trovato: 439,0, 441,0.

*Passaggio 3. 1-(4-(4-(Isopropilammino)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo*



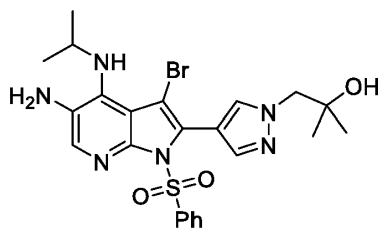
Una soluzione di 2-bromo-*N*-isopropil-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina (1,40 g, 3,19 mmol) e 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-olo (1,61 g, 6,06 mmol) in 1,4-diossano (31,9 ml) e acqua (7,97 ml) è stata trattata con carbonato di cesio (4,15 g, 12,8 mmol) e degassata con azoto per 5 minuti. La miscela di reazione è stata trattata con addotto di dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (0,416 g, 0,510 mmol), degassata con azoto per altri 5 minuti, e agitata a 70 °C per 20 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (50 mL) e fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron. I solidi sono stati lavati con etil acetato e il filtrato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (1,07 g, 67,3%). LC/MS per C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,2; trovato: 499,2.

*Passaggio 4. 1-(4-(3-Bromo-4-(isopropilammino)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo*



Una soluzione di 1-(4-(4-(isopropilammino)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo (1,04 g, 2,09 mmol) in diclorometano (22,0 ml) è stata trattata con bromo (0,215 ml, 4,17 mmol), a gocce, e agitata a 20 °C per 15 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e sottoposta a quenching con 10% di Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in acqua (10 mL). Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e riscaldato a 20 °C. La miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (50 mL) e acqua (20 mL). Lo strato acquoso è stato separato ed estratto con altro diclorometano (10 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 5%] in esani (dallo 0% al 60%) ha dato il prodotto desiderato (1,02 g, 84,6%). LC/MS per C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 577,1, 579,1; trovato: 577,1, 579,1.

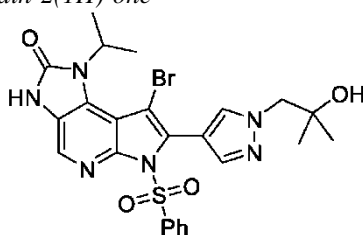
*Passaggio 5. 1-(4-(5-Amino-3-bromo-4-(isopropilammino)-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo*



Una sospensione di 1-(4-(3-bromo-4-(isopropilammino)-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo (1,02 g, 1,77 mmol) in etanolo (17,7 ml) è stata trattata con cloruro di stagno (II) diidrato (1,79 g, 7,95 mmol) e agitata a 60 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata diluita con soluzione di carbonato di potassio al 10% (100 mL) ed etil acetato (75 mL) e agitata per 30 minuti. Lo strato

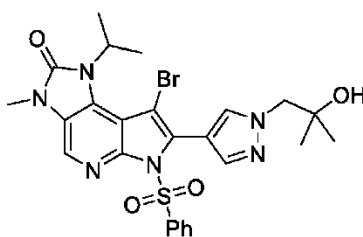
acquoso è stato separato e riestratto con etil acetato. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare il prodotto desiderato (0,931 g, 96,3%) che è stato usato senza ulteriore purificazione. LCMS per  $C_{23}H_{28}BrN_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 547,1, 549,1; trovato: 547,1, 549,2.

*Passaggio 6. 8-Bromo-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



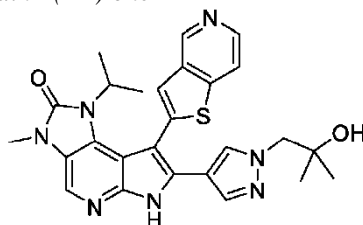
Una soluzione di 1-(4-(5-ammino-3-bromo-4-(isopropilammino)-1-(fenilsolfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olo (0,931 g, 1,70 mmol) in THF (14,2 ml) è stata trattata con 1,1'-carbonildiimidazolo (1,38 g, 8,50 mmol) e agitata a 60 °C per 15 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e sottoposta a quenching con acqua (10 mL) in porzioni. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3 volte). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a dare la miscela grezza. Questo materiale è stato trattato con 0,5 M di carbonato di sodio in acqua (5 mL) e 1,4-diossano (5 mL) e agitato a 60 °C per 5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (2 volte). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con acqua e salamoia, essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 80%) ha dato il prodotto desiderato (0,328 g, 33,6%). LC/MS per  $C_{24}H_{26}BrN_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 573,1, 575,1; trovato: 573,1, 575,1.

*Passaggio 7. 8-Bromo-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 8-bromo-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,328 g, 0,572 mmol) in DMF (5,72 ml) è stata trattata con carbonato di cesio (0,559 g, 1,72 mmol) e agitata a 20 °C per 5 minuti. La miscela di reazione è stata trattata con iodometano (0,250 ml, 4,00 mmol) e agitata a 20 °C per 5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (3 volte). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con acqua (3 volte), lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 80%) ha dato il prodotto desiderato (0,330 g, 98,2%). LC/MS per  $C_{25}H_{28}BrN_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 587,1, 589,1; trovato: 587,1, 589,1.

*Passaggio 8. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



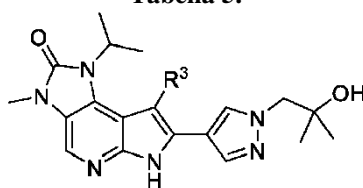
Una miscela di 8-bromo-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,008 g, 0,014 mmol), acido tieno[3,2-c]piridin-2-ilboronico (7,31 mg, 0,041 mmol), e tetrakis(trifenilfosfin)palladio(0) (2,360 mg, 2,043 μmol) in 1,4-diossano (0,227 mL) e carbonato di sodio 1,0 N in acqua (0,068 mL, 0,034 mmol) è stato degassato con azoto per 5 minuti e agitato in una fiala sigillata a 90 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un olio giallo e posto sottovuoto a pressione ridotta per 30 minuti. Questo materiale è stato disciolto in

metanolo (0,60 mL), trattato con idrossido di potassio 3,0 N in acqua (0,272 mL, 0,817 mmol), e agitato a 40 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acido trifluoroacetico (0,084 mL, 1,089 mmol), seguito da metanolo e acqua. Questo materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/minuto) a dare il prodotto desiderato (1,4 mg, 13,7%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (ept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,96 (s, 6H). LCMS per C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 502,1; trovato: 502,1.

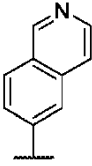
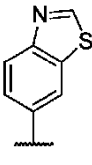
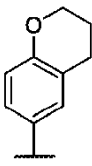
### Esempi 76-79.

Gli Esempi 76-79 nella Tabella 5 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 88 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

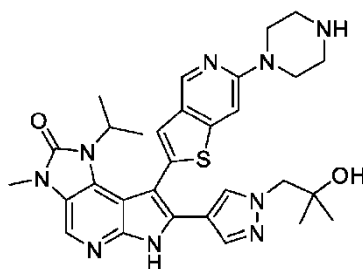
Tabella 5.



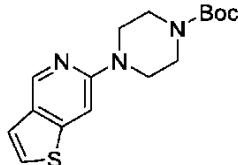
Es. N.	Nome	R <sup>3</sup>	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	Spettro <sup>1</sup> H NMR
76	7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(2-morfolinotiazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		537,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,04 (s, 6H).

77	7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-isopropil-8-(isochinolin-6-il)-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		496,3	
78	8-(Benzo[ <i>d</i> ]tiazol-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		502,2	
79	8-(Croman-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		501,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 4,22 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,09 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H), 1,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 6H).

**Esempio 80. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(6-(piperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**

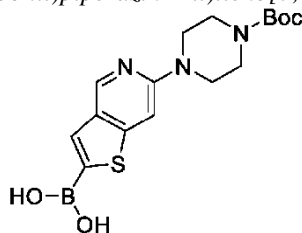


*Passaggio 1. *terz*-Butil 4-(tieno[3,2-*c*]piridin-6-il)piperazin-1-carbossilato*



Una miscela di 6-clorotieno[3,2-*c*]piridina (0,025 g, 0,147 mmol), *terz*-butil piperazin-1-carbossilato (0,082 g, 0,442 mmol), e cloro-(2-dicicloesilfosfino-2',6'-diisopropossi-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) (RuPhos Pd G2) (0,011 g, 0,015 mmol) in 1,4-diossano (1,47 ml) è stata degassata con azoto per 5 minuti, trattata con *terz*-butossido di sodio (0,071 g, 0,737 mmol), degassata con azoto per altri 5 minuti, e agitata a 100 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato a un olio marrone. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (0,035 g, 74,3%). LC/MS per C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 320,1; trovato: 320,3.

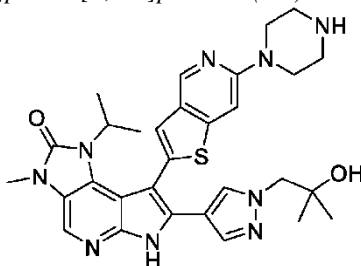
*Passaggio 2. Acido (6-(4-(terz-butossicarbonil)piperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)boronico*



Una soluzione di *terz*-butil 4-(tieno[3,2-*c*]piridin-6-il)piperazin-1-carbossilato (0,018 g, 0,056 mmol) in THF (0,564 ml) a -78 °C è stata trattata con *n*-butillitio 1,6 M in esani (0,053 ml, 0,085 mmol) goccia a goccia e agitata a -78 °C per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con triisopropil borato (0,020 ml, 0,085 mmol), agitata a -78 °C per 10 minuti, e agitata a temperatura ambiente per 75 minuti. La miscela di reazione è stata

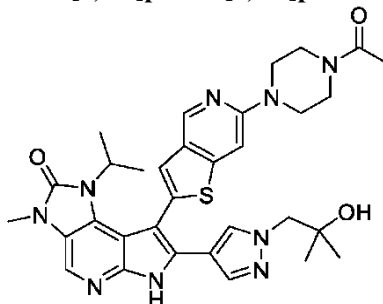
diluita con HCl 1,0 N in acqua (0,085 ml, 0,085 mmol) e acqua. La miscela è stata concentrata fino a ottenere un solido bianco e posta sottovuoto a pressione ridotta per 6 ore a dare il prodotto desiderato che è stato usato immediatamente senza purificazione. LC/MS per  $C_{16}H_{23}BN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 364,1; trovato: 364,1.

*Passaggio 3. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(6-(piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

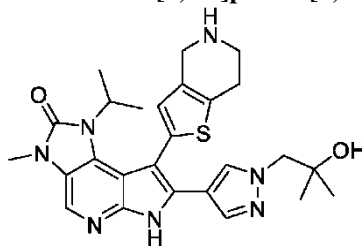


Una soluzione di 8-bromo-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,012 g, 0,020 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)palladio(0) (0,004 g, 3,46  $\mu$ mol), acido (6-(4-(terz-butossicarbonil)piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-2-il)boronico (0,020 g, 0,056 mmol) in 1,4-diossano (0,584 mL) e carbonato di sodio 1,0 N in acqua (0,102 mL, 0,051 mmol) è stata degassata con azoto per 5 minuti e agitata a 90 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un olio giallo e posto sottovuoto a pressione ridotta per 30 minuti. Questo materiale è stato disciolto in diclorometano (0,50 mL) e TFA (0,50 mL) e agitato a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata due volte da acetonitrile e posta sottovuoto a pressione ridotta per 30 minuti. Questo materiale è stato disciolto in metanolo (0,50 mL), trattato con idrossido di potassio 3,0 N in acqua (0,272 mL, 0,817 mmol), e agitato a 40 °C per 90 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con acido trifluoroacetico (0,084 mL, 1,089 mmol) seguito da metanolo e acqua. Questo materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/minuto) a dare il prodotto desiderato (9,8 mg, 58,9%). LCMS per  $C_{30}H_{36}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 586,3; trovato: 586,3.

**Esempio 81. 8-(6-(4-Acetilpiperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-2-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-**

**4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**

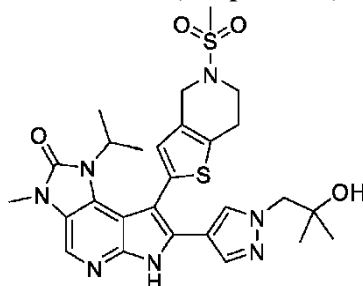
Una soluzione di 7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(6-(piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one, TFA (3,90 mg, 5,57  $\mu\text{mol}$ ) e acido acetico (1,595  $\mu\text{L}$ , 0,028 mmol) in DMF (0,159 ml) è stata trattata con HATU (2,75 mg, 7,25  $\mu\text{mol}$ ), agitata per alcuni minuti, trattata con trietilammina (7,77  $\mu\text{L}$ , 0,056 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo e acqua ed è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (3,10 mg, 75,1%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 8H), 3,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,99 (s, 6H). LCMS per  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 628,3; trovato: 628,3.

**Esempio 82. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**

Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 93, Passaggio 3, usando *tert*-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-6,7-diidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carbossilato al posto di acido (6-(4-(*tert*-butossicarbonil)piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-2-il)boronico come materiale di partenza. LCMS per

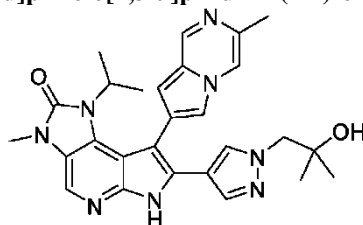
$C_{26}H_{32}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 506,2; trovato: 506,1.

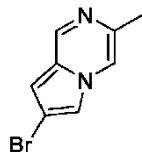
**Esempio 83. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(5-(metilsolfonil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one**



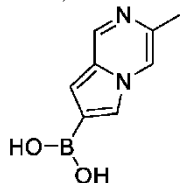
Una soluzione di 7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one (0,0035 g, 6,92  $\mu$ mol) in THF (0,154 ml) e piridina (0,077 ml) è stata trattata con una soluzione di metansolfonil cloruro (0,701  $\mu$ L, 9,00  $\mu$ mol) in diclorometano (0,04 mL) e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con metansolfonil cloruro aggiuntivo (0,35  $\mu$ L, 4,5  $\mu$ mol) in diclorometano (0,02 mL) due volte. La miscela di reazione è stata diluita con metanolo e concentrata a dare un residuo grezzo. Questo materiale è stato diluito con metanolo, acqua, e alcune gocce di TFA, e purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (4,30 mg, 89,0%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,02 (s, 6H). LCMS per  $C_{27}H_{34}N_7O_4S_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 584,2; trovato: 584,2.

**Esempio 84. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1H)-one**



*Passaggio 1. 7-Bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina*

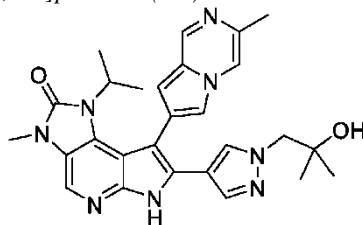
Una miscela di 4-bromo-1*H*-pirrol-2-carbaldeide (0,100 g, 0,575 mmol) e carbonato di potassio (0,119 g, 0,862 mmol) in acetonitrile (2,30 ml) è stata trattata con 1-bromopropan-2-one (0,058 ml, 0,690 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto azoto mentre era schermata dalla luce. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (3 volte). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati fino a ottenere un film sottile. Questo materiale è stato diluito con acido acetico (2,30 mL), trattato con acetato di ammonio (0,997 g, 12,9 mmol), e agitato a 120 °C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e concentrata. Il residuo è stato trattato con bicarbonato di sodio acquoso saturo ed estratto con etil acetato (3 volte). Le sostanze organiche combinate sono state lavate con salamoia, essiccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate fino a ottenere un solido marrone. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (97,0 mg, 80,2%). LC/MS per C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 211,0, 213,0; trovato: 211,0, 213,0.

*Passaggio 2. Acido (3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)boronico*

Una miscela di 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina (0,025 g, 0,118 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,039 g, 0,154 mmol), e acetato di potassio (0,038 g, 0,391 mmol) è stata degassata con azoto per 5 minuti, trattata con addotto di dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (0,015 g, 0,018 mmol), degassata con azoto per altri 5 minuti, e agitata a 80 °C per 6 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato a dare il prodotto desiderato che è stato usato senza ulteriore purificazione. LC/MS per C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z =

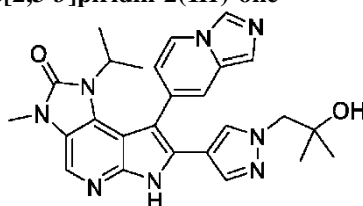
177,0; trovato: 177,0.

*Passaggio 3. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

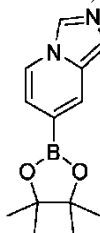


Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 88, Passaggio 8, usando acido (3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)boronico al posto di acido tieno[3,2-c]piridin-2-ilboronico come materiale di partenza. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,29 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,50 - 2,45 (m, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,98 (s, 6H). LCMS per C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 499,3; trovato: 499,1.

**Esempio 85. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-8-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**

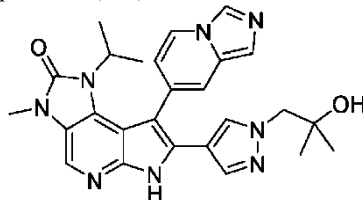


*Passaggio 1. 7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)imidazo[1,5-a]piridina*



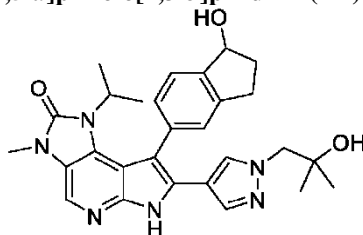
Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 97, Passaggio 2, usando 7-bromoimidazo[1,5-a]piridina al posto di 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina come materiale di partenza. LCMS per C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 245,1; trovato: 245,2.

Passaggio 2. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-8-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one

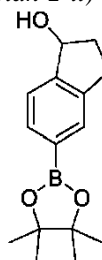


Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 88, Passaggio 8, usando acido 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)imidazo[1,5-a]piridina al posto di acido tieno[3,2-c]piridin-2-ilboronico come materiale di partenza. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,62 (dt, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H). LCMS per C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 485,2; trovato: 485,3.

**Esempio 86. 8-(1-Idrossi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**

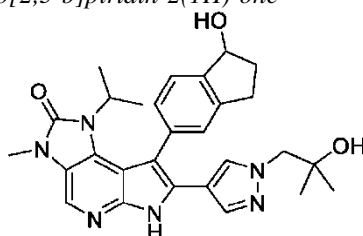


Passaggio 1. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-olo



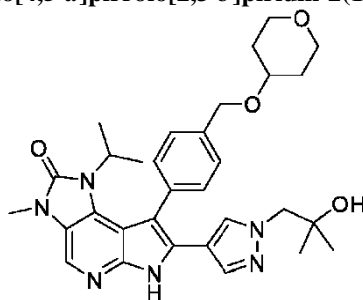
Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 97, Passaggio 2, usando 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-olo al posto di 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina come materiale di partenza. LCMS per C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: *m/z* = 283,2; trovato: 283,2.

*Passaggio 2. 8-(1-Idrossi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

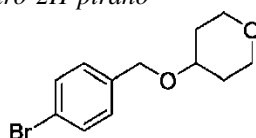


Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 88, Passaggio 8, usando acido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-olo al posto di tieno[3,2-c]piridin-2-ilboronico come materiale di partenza. LCMS per  $C_{28}H_{33}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 501,3; trovato: 501,3.

**Esempio 87. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4-(((tetraidro-2H-pirano-4-il)ossi)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**



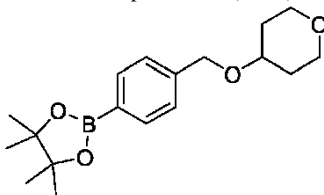
*Passaggio 1. 4-((4-Bromobenzil)ossi)tetraidro-2H-pirano*



Una soluzione di tetraidro-2H-pirano-4-olo (0,500 g, 4,90 mmol) in DMF (2,45 ml) a 0 °C in una beuta essiccata in forno è stata trattata con idruo di sodio (60% in olio) (0,235 g, 5,87 mmol) in porzioni e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata trattata con una soluzione di 1-bromo-4-(bromometil)benzene (1,22 g, 4,90 mmol) in DMF (2,27 ml, 29,4 mmol) goccia a goccia e agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C, sottoposta a quenching con acqua (30 ml), ed estratta con etil acetato (2 x 50 ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina,

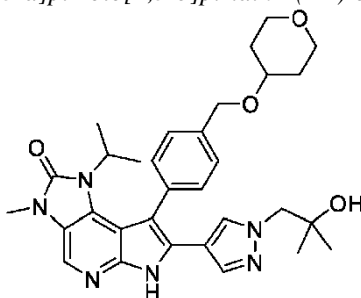
essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati fino a ottenere un olio marrone chiaro. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando metil terz-butil etere in esani (dallo 0% al 30%) ha dato il prodotto desiderato (1,12 g, 84,6%). LC/MS per  $C_{12}H_{19}BrNO_2$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 288,1, 290,1$ ; trovato: 288,1, 290,1.

*Passaggio 2. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-4-il)ossi)metil)fenil)-1,3,2-diossaborolano*



Una miscela di 4-((4-bromobenzil)ossi)tetraidro-2H-pirano (0,100 g, 0,369 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-ottametil-[2,2']bi[[1,3,2]diossaborolanile] (0,138 ml, 0,479 mmol), e acetato di potassio (0,076 ml, 1,217 mmol) in 1,4-diossano (1,84 ml) è stata degassata con azoto per 5 minuti, trattata con dicloro[bis(trifenilfosforanil)]palladio (10,4 mg, 0,015 mmol), degassata con azoto per altri 5 minuti, e riscaldata a 95 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un residuo marrone. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando metil terz-butil etere in esani (dallo 0% al 50%) ha dato il prodotto desiderato (83,8 mg, 71,4%). LC/MS per  $C_{18}H_{27}BO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 341,2$ ; trovato: 341,2.

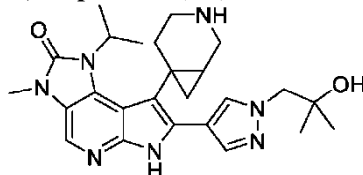
*Passaggio 3. 7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4-(((tetraidro-2H-piran-4-il)ossi)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



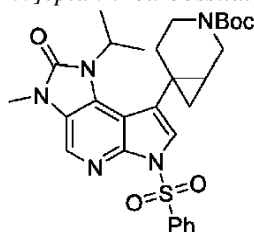
Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 88, Passaggio 8, usando acido 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-4-il)ossi)metil)fenil)-1,3,2-diossaborolano al posto di acido

tieno[3,2-c]piridin-2-ilboronico come materiale di partenza. LCMS per  $C_{31}H_{39}N_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 559,3; trovato: 559,4.

**Esempio 88. 8-(3-Azabicyclo[4.1.0]eptan-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**



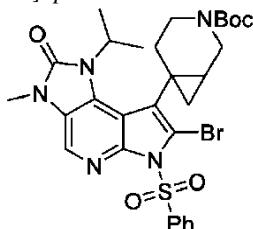
*Passaggio 1. terz-Butil 6-(1-isopropil-3-metil-2-osso-6-(fenilsolfonil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-3-azabicyclo[4.1.0]eptan-3-carbossilato*



Una miscela di 8-bromo-1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,150 g, 0,334 mmol), terz-butil 6-(trifluoro-14-boranyl)-3-azabicyclo[4.1.0]eptan-3-carbossilato, sale di potassio (0,101 g, 0,334 mmol) [Org. Lett. 2017, 19, 2450-2453], addotto di dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (0,041 g, 0,050 mmol), e carbonato di cesio (0,326 g, 1,002 mmol) in toluene (5,06 ml) e acqua (0,506 ml), è stata degassata con azoto per 5 minuti, e agitata in una fiala sigillata a 90 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Lo strato organico dal filtrato è stato separato e lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato a dare un residuo grezzo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato insieme a 1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one. Questo materiale è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna usando metanolo in diclorometano (dallo 0% al 20%) a dare il prodotto desiderato (151 mg, 79,9%) che conteneva ancora 1-isopropil-3-metil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one in un rapporto di

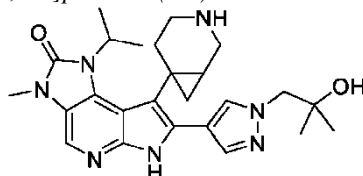
~2:1. LC/MS per  $C_{29}H_{36}N_5O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 566,2; trovato: 566,3.

*Passaggio 2. terz-Butil 6-(7-bromo-1-isopropil-3-metil-2-osso-6-(fenilsolfonil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-3-azabicyclo[4.1.0]eptan-3-carbossilato*



Il composto desiderato è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 18, Passaggio 7, usando terz-butil 6-(1-isopropil-3-metil-2-osso-6-(fenilsolfonil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-3-azabicyclo[4.1.0]eptan-3-carbossilato al posto di 1-isopropil-3-metil-8-fenil-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one come materiale di partenza. LCMS per  $C_{29}H_{35}BrN_5O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 644,2, 646,1; trovato: 644,3, 646,2.

*Passaggio 3. 8-(3-Azabicyclo[4.1.0]eptan-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



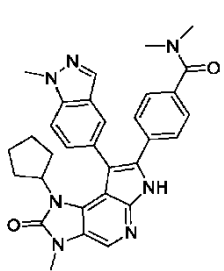
Una miscela di terz-butil 6-(7-bromo-1-isopropil-3-metil-2-osso-6-(fenilsolfonil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-3-azabicyclo[4.1.0]eptan-3-carbossilato (0,023 g, 0,036 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-olo (0,024 g, 0,089 mmol), e addotto di dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (4,37 mg, 5,35  $\mu$ mol) in 1,4-diossano (0,595 ml) e CsF (3M in acqua) (0,059 ml, 0,178 mmol) è stata degassata con azoto per 5 minuti, e agitata in fiala sigillata a 100 °C per 18 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un olio scuro. Questo materiale è stato diluito con diclorometano (0,50 mL) e TFA (0,50 mL) e agitato a 20 °C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata due volte da acetonitrile a dare l'intermedio Boc-deprotetto. Questo

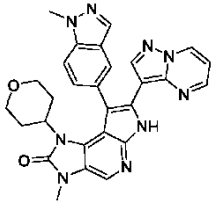
materiale è stato diluito con metanolo (1,3 mL), trattato con 3,0 N in idrossido di potassio acquoso (0,714 ml, 2,14 mmol), e agitato a 40 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acido trifluoroacetico (0,192 ml, 2,50 mmol) seguito da metanolo e acqua. Questo materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/minuto) a dare il prodotto desiderato (3,80 mg, 15,4%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,08 - 3,04 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 - 1,01 (m, 2H). LCMS per C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 464,3; trovato: 464,3.

### Esempi 89-90.

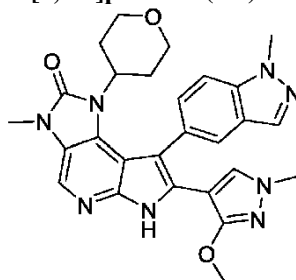
Gli Esempi 89-90 nella Tabella 6 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 18 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

**Tabella 6.**

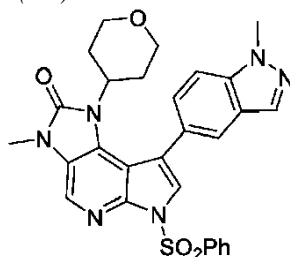
Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
89	4-(1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-7-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamide		534,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,1 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,09 (m, 1H)

90	3-Metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		520,2	11,86 (s, 1H), 9,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (s, 1H) 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,98 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,52 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,24 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H).
----	---	---	-------	---

**Esempio 91.** 7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one



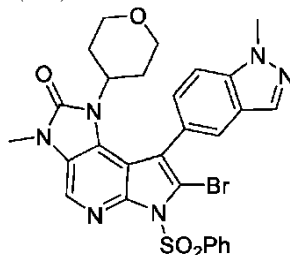
*Passaggi* 1-6. 3-Metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one



Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 18, Passaggi da 1 a 6, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LCMS per C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 543,2; trovato: 543,2.

*Passaggio* 7. 7-Bromo-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-

*diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di 3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (0,300 g, 0,553 mmol) in THF secco (3 mL) è stata trattata con soluzione di litio diisopropilammide (0,7 mL, 1,0 mmol, 2 M in THF/eptano/etilbenzene; Sigma-Aldrich, 361798) a -78 °C in un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti prima dell'aggiunta di 1,2-dibromotetracloroetano (0,250 g in 0,5 mL di THF, 0,777 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e poi sottoposta a quenching mediante NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo (5 mL). La sospensione risultante è stata diluita con etil acetato (10 mL) e spenta con acqua (5 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (10 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre un solido giallo amorfo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando MeOH in diclorometano (dallo 0% al 15%) ha prodotto il prodotto desiderato come solido amorfo giallo (0,235 g, 0,379 mmol, 68,5%). LCMS per C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 621,1, 623,1; trovato: 621,1, 623,1.

*Passaggio 8. 7-(3-Metossi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

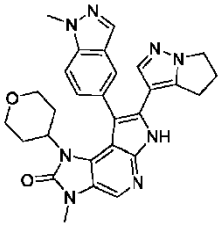
Una soluzione di 7-bromo-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (30,0 mg, 48,3 μmol) e 3-metossi-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (20,0 mg, 84,0 μmol, Astateh Inc.) in diossano/acqua (5:1, 2 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (20 mg, 144,9 μmol) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (5 mg, 6,2 μmol) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. Alla miscela risultante sono stati aggiunti 2 mL di MeOH e idrossido di sodio

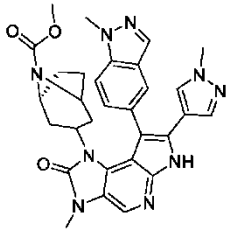
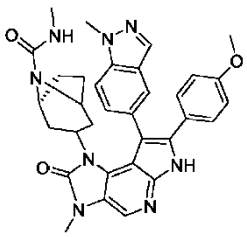
(0,5 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) prima di essere agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con acido trifluoroacetico (TFA, 0,2 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (15,2 mg, 29,6 µmol, 61,2%) come un sale di acido trifluoroacetico, un solido bianco. LCMS per  $C_{27}H_{29}N_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 513,2; trovato: 513,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,96 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,46 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,10 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H).

#### Esempi 92-94.

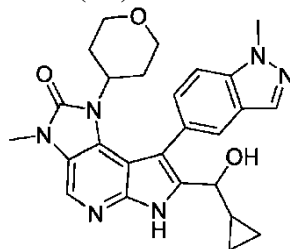
Gli Esempi 92-94 nella Tabella 7 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 91 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti.

**Tabella 7.**

Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
92	7-(5,6-Diidro-4H-pirrolo[1,2- <i>b</i> ]pirazol-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1H)-one		509,2	

<p><b>93</b></p> <p>Metil (1<i>S</i>)-3-(3-metil-8-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-7-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-<i>d</i>]pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-1(2<i>H</i>)-il)-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato</p>		<p>566,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ</p> <p>12,14 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,87-7,05 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,32 - 1,19 (m, 6H), 0,15 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 0,00 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H).</p>
<p><b>94</b></p> <p>(1<i>S</i>)-3-(7-(4-Metossifenil)-3-metil-8-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-<i>d</i>]pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-1(2<i>H</i>)-il)-<i>N</i>-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossammide</p>		<p>591,3</p>	

**Esempio 95. 7-(Ciclopropil(idrossi)metil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**



Una soluzione di 3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one (0,200 g, 0,369 mmol, Esempio 91, Passaggio 6) in THF secco (3 mL) è stata trattata con soluzione di litio diisopropilammide (0,5 mL, 1,0 mmol, 2 M in

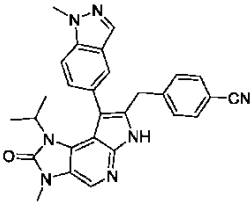
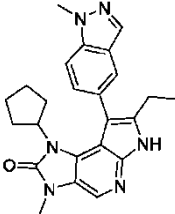
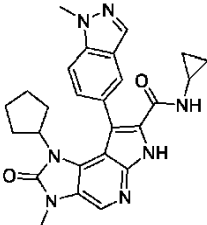
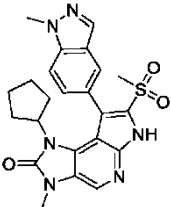
THF/eptano/etilbenzene; Sigma-Aldrich, 361798) a -78 °C in un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti prima dell'aggiunta di ciclopropancarbaldeide (105,0 mg, 1,5 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 30 minuti e poi sottoposta a quenching mediante NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo (5 mL). La sospensione risultante è stata diluita con etil acetato (10 mL) e spenta con acqua (5 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (10 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati a produrre una miscela gialla. Una soluzione della miscela risultante in MeOH (4 mL) è stata trattata con idrossido di sodio (0,6 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua), e la miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (5 mL) e acidificata con acido trifluoroacetico (TFA, 0,4 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (37,5 mg, 0,079 mmol, 21,5%) come un sale di acido trifluoroacetico, un solido bianco. LCMS per C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 473,2; trovato: 473,2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 16,2 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,84 -1,53 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,59-0,35 (m, 3H), - 0,21 (m, 1H), -0,39 (m, 1H), -0,43 (m, 1H).

#### Esempi 96-99.

Gli Esempi 96-99 nella Tabella 8 sono stati preparati secondo le procedure descritte nell'Esempio 95 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. Per esempio, invece di usare ciclopropancarbaldeide per funzionalizzare la posizione R<sup>4</sup> dell'Esempio 95 (vedere, ad esempio, Passaggio 7) sono stati usati 4-(bromometil)benzonnitrile, ioduro di etile, cloruro ciclopropilcarbammico e metansolfonil cloruro per fornire i composti degli Esempi 96, 97, 98 e 99, rispettivamente.

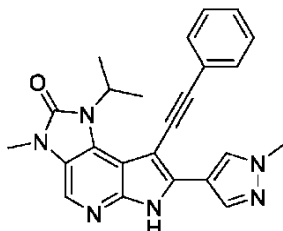
**Tabella 8.**

Es. N.	Nome	Struttura	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
-----------	------	-----------	----------------------------	--------------------

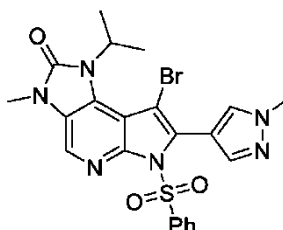
96	4-((1-Isopropil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-7-il)metil)benzotrile		476,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 0,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 0,97 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 0,82 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)
97	1-Ciclopentil-7-etil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one		415,2	
98	1-Ciclopentil-N-ciclopropil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5- <i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-7-carbossammide		470,2	
99	1-Ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-7-(metilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-		465,2	

	<i>d</i> ]pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2(1 <i>H</i> )-one			
--	---	--	--	--

**Esempio 100. 1-Isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(feniletinil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**



*Passaggio 1. 8-Bromo-1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one*



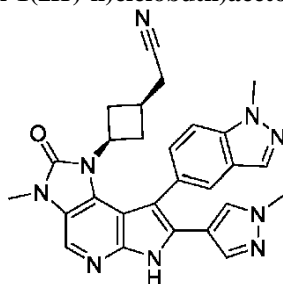
Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 75, Passaggio 7, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LC/MS per  $C_{22}H_{22}BrN_6O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 528,1, 530,1$ ; trovato: 528,1, 530,1.

*Passaggio 2. 1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(feniletinil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one*

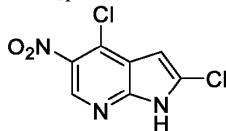
Una miscela di 8-bromo-1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(fenilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one (0,008 g, 0,015 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(feniletinil)-1,3,2-diossaborolano (8,62 mg, 0,038 mmol), e tetrakis(trifenilfosfin)palladio(0) (2,62 mg, 2,27  $\mu$ mol) in 1,4-diossano (0,252 mL) e carbonato di sodio 1,0 N in acqua (0,045 mL, 0,045 mmol) è stata degassata con azoto per 5 minuti, e agitata in una fiala sigillata a 90 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, fatta passare attraverso un filtro da 0,45 micron, e sciacquata con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un olio giallo e posto sottovuoto a pressione ridotta per 30 minuti. Questo materiale è stato disciolto in metanolo

(1,00 mL), trattato con idrossido di potassio 3,0 N in acqua (0,302 mL, 0,907 mmol), e agitato a 40 °C per 1 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acido trifluoroacetico (0,093 mL, 1,21 mmol), seguito da acetonitrile, metanolo e acqua. Questo materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/minuto) a dare il prodotto desiderato (2,0 mg, 25,2%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, 7,4, 7,4 Hz, 1H), 5,93 (ept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS per C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 411,2; trovato: 411,2.

**Esempio 101.** 2-((1*S*,3*S*)-3-(3-Metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)acetonitrile

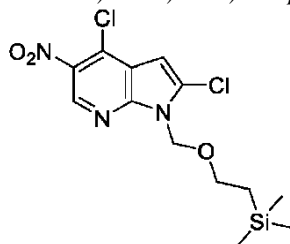


*Passaggio 1.* 2,4-Dicloro-5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



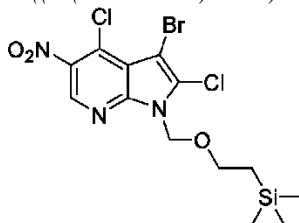
A un beuta a fondo tondo contenente 4-cloro-5-nitro-1,3-diidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-one (PharmaBlock, 5,09 g, 23,83 mmol) è stato aggiunto POCl<sub>3</sub> (100,0 ml). La miscela è stata riscaldata a 100 °C per 3 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata concentrata *sottovuoto*. Al residuo è stato aggiunto THF (150 mL), acqua (150 mL), seguiti da NaHCO<sub>3</sub> sat. (acq., 150 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, e poi concentrata *sottovuoto* per rimuovere la maggior parte di THF. La sospensione risultante è stata filtrata. La torta di filtrazione è stata sciacquata con acqua ed essiccata *sottovuoto* a dare il prodotto desiderato come un solido beige (5,26 g, 95%). LCMS calcolata per C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 232,0; trovato 232,0.

Passaggio 2. 2,4-Dicloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A una soluzione di 2,4-dicloro-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,26 g, 22,67 mmol) in DMF (150,0 ml) a 0 °C è stato aggiunto idruro di sodio (1,423 g, 35,6 mmol). La miscela è stata agitata a 0 °C per 30 minuti, e poi è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C. Una soluzione di (2-(clorometossi)etil)trimetilsilano (5,923 g, 35,5 mmol) in DMF (20,0 mL) è stata aggiunta lentamente. La miscela è stata agitata a 0 °C per 30 minuti, e poi è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 1 altra ora. La reazione è stata sottoposta a quenching con NH<sub>4</sub>Cl sat. (acq.) ed estratta con EtOAc. Lo strato organico separato è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato su gel di silice (240 g, 0-50% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido giallo pallido (6,02 g, 73%). LCMS calcolata per C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 362,0; trovato 362,1.

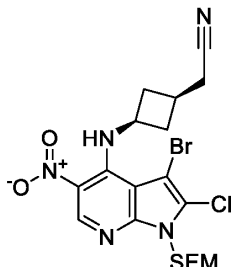
Passaggio 3. 3-Bromo-2,4-dicloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A una soluzione di dicloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1742,2 mg, 4,81 mmol) in DCM (12,0 ml) e DMF (12,00 ml) è stata aggiunta 1-bromopirrolidin-2,5-dione (1043 mg, 5,86 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata poi diluita con DCM, lavata con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (acq.). Lo strato organico separato è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-50% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido giallo (2,01 g, 95%). LCMS calcolata per C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 440,0,

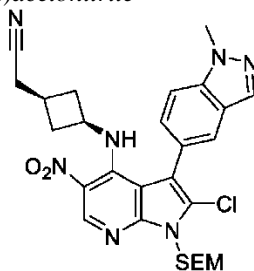
442,0; trovato 440,0, 442,0.

*Passaggio 4.* 2-((1*S*,3*S*)-3-((3-Bromo-2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetonitrile



A una soluzione di 3-bromo-2,4-dicloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (701,3 mg, 1,590 mmol) in 2-propanolo (60,0 ml) è stato aggiunto 2-((1*S*,3*S*)-3-amminociclobutil)acetonitrile, sale HCl (257,8 mg, 1,758 mmol) seguito da DIPEA (3,00 mL, 17,18 mmol). La miscela è stata agitata a 100 °C per 90 minuti. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata concentrata *sottovuoto*. Il residuo risultante è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-100% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido giallo (783,1 mg, 96%). LCMS calcolata per C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 514,1, 516,1; trovato 514,1, 516,1.

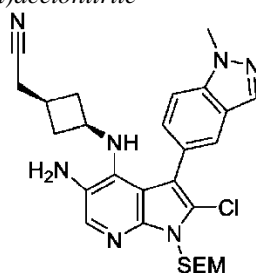
*Passaggio 5.* 2-((1*S*,3*S*)-3-((2-Cloro-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetonitrile



A una fiala con tappo a vite dotata di una barra di agitazione magnetica è stato aggiunto acido 2-((1*S*,3*S*)-3-((3-bromo-2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetonitrile (783,1 mg, 1,521 mmol), (1-metil-1*H*-indazol-5-il)boronico (301,4 mg, 1,713 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (464,7 mg, 0,402 mmol) e carbonato di cesio (1865 mg, 5,72 mmol). La fiala è stata sigillata con un setto rivestito di teflon, svuotata e riempita nuovamente con azoto (questo

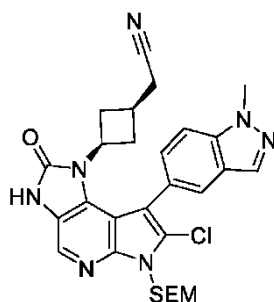
processo è stato ripetuto per un totale di tre volte). È stato aggiunto 1,4-diossano (20,0 ml), seguito da acqua (3,0 mL). La reazione è stata riscaldata a 100 °C per 90 minuti. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-100% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido schiumoso arancione. (740,2 mg, 86%). LCMS calcolata per  $C_{27}H_{33}ClN_7O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup> m/z = 566,2; trovato 566,3.

*Passaggio 6. 2-((1S,3S)-3-((5-Ammino-2-cloro-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetonitrile*



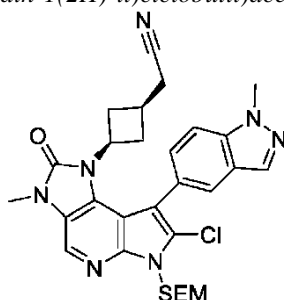
A una miscela di 2-((1S,3S)-3-((2-cloro-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetonitrile (740,2 mg, 1,307 mmol) e polvere di ferro (1095,7 mg, 19,62 mmol) è stato aggiunto THF (30,0 ml) ed etanolo (10,00 ml). Poi è stato aggiunto HCl 1,0 N (acq.) (7,0 mL, 7,00 mmol). La miscela è stata agitata a 65 °C per 4 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata. La torta di filtrazione è stata sciacquata con DCM. Il filtrato è stato lavato con 2 M  $K_2CO_3$  (acq.). Lo strato organico separato è stato essiccato su  $Na_2SO_4$  anidro, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-100% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido schiumoso giallo (457,1 mg, 65%). LCMS calcolata per  $C_{27}H_{35}ClN_7OSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 536,2; trovato 536,2.

*Passaggio 7. 2-((1s,3s)-3-(7-Cloro-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)acetonitrile*



A una soluzione di 2-((1S,3S)-3-((5-ammino-2-cloro-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)acetoneitrile (457,1 mg, 0,853 mmol) in THF (10,0 ml) è stato aggiunto CDI (561,3 mg, 3,46 mmol), seguito da piridina (10,0 mL) e DIPEA (3,0 mL). La miscela è stata agitata a 90 °C per 5 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata concentrata. Il residuo è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-100% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido bianco (414,9 mg, 87%). LCMS calcolata per C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 562,2; trovato 562,2.

*Passaggio 8.* 2-((1S,3S)-3-(7-Cloro-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)acetoneitrile



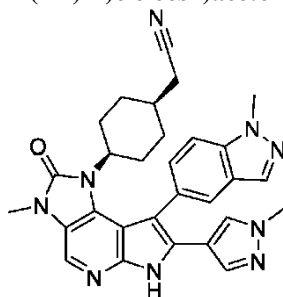
A una soluzione di 2-((1S,3S)-3-(7-cloro-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)acetoneitrile (414,9 mg, 0,738 mmol) in DMF (12,0 ml) è stato aggiunto Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1583 mg, 4,86 mmol) seguito da MeI (2,0 M in MTBE) (600,0 µL, 1,200 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 40 minuti. La reazione è stata poi filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato su gel di silice (40 g, 0-100% di EtOAc in DCM) a dare il prodotto desiderato come solido biancastro (409,5 mg, 96%). LCMS calcolata per C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 576,2; trovato 576,3.

*Passaggio 9:* 2-((1S,3S)-3-(3-Metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-

*diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)acetonitrile*

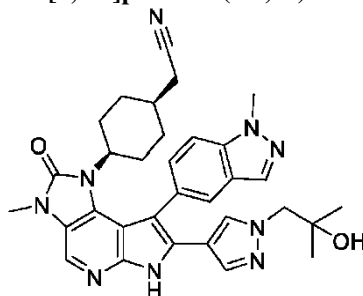
A una fiala con tappo a vite dotata di una barra di agitazione magnetica è stato aggiunto 2-((1*S*,3*S*)-3-(7-cloro-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)ciclobutil))acetonitrile (16,3 mg, 0,028 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (13,4 mg, 0,064 mmol), dicicloesil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina - (2'-amminobifenil-2-il)(cloro)palladio (1:1) (3,2 mg, 4,07  $\mu$ mol) e carbonato di cesio (47,3 mg, 0,145 mmol). La fiala è stata sigillata con un setto rivestito di teflon, svuotata e riempita nuovamente con azoto (questo processo è stato ripetuto per un totale di tre volte). È stato aggiunto 1,4-diossano (3,0 ml), seguito da acqua degassata (300,0  $\mu$ L). La reazione è stata riscaldata a 60 °C per 16 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM (5,0 mL) e trattato con TFA (5,0 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in MeOH (3,0 mL) e trattato con etilendiammina (500,0  $\mu$ L, 7,40 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela è stata purificata usando LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile/acqua contenente TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato come suo sale di TFA. LCMS calcolata per  $C_{27}H_{26}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 492,2; trovato: 492,2. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>)  $\delta$  12,67 (br, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (sovrapposizione, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,94 (m, 1H).

**Esempio 102. 2-((1*S*,4*S*)-4-(3-Metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonitrile**



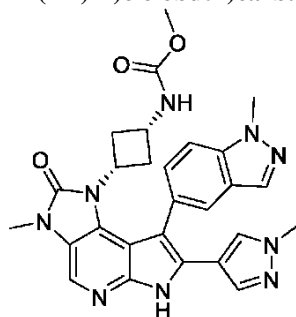
Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 101, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LCMS calcolata per  $C_{29}H_{30}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 520,3; trovato: 520,2.

**Esempio 103.** 2-((1*S*,4*S*)-4-(7-(1-(2-Idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonitrile

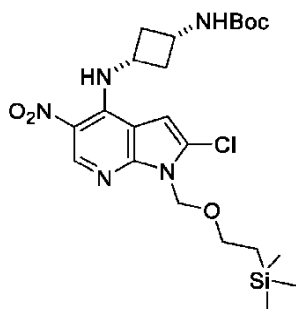


Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 101, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LCMS calcolata per  $C_{32}H_{36}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 578,3; trovato: 578,3.

**Esempio 104.** Metil ((1*S*,3*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato

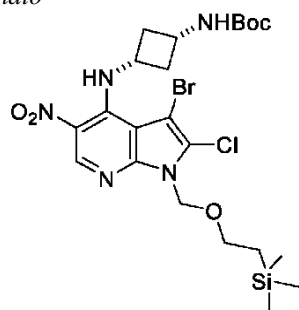


*Passaggio 1.* *terz*-Butil ((1*S*,3*S*)-3-((2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)carbammato



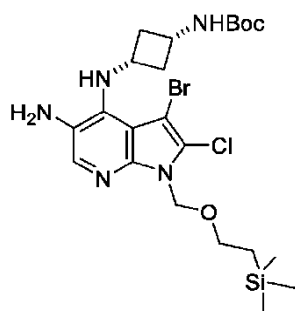
In una beuta 2,4-dicloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,17 g, 5,99 mmol, Esempio 101, Passaggio 2) è stata diluita con THF (29,9 ml). A ciò è stato aggiunto in sequenza *tert*-butil ((1*S*,3*S*)-3-amminociclobutil)carbammato (1,673 g, 8,98 mmol) e trietilammina (2,505 ml, 17,97 mmol). Dopo 15 minuti il consumo completo del materiale di partenza è stato osservato mediante LCMS. La miscela di reazione grezza è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH 0-5% in DCM per produrre il prodotto desiderato (3,18 g, 6,21 mmol). LC-MS calcolata per C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 512,2; trovato 512,3.

*Passaggio 2. tert-Butil ((1S,3S)-3-((3-bromo-2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)carbammato*



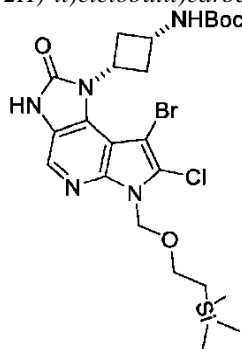
A una soluzione di *tert*-butil ((1*S*,3*S*)-3-((2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)carbammato (3,18 g, 6,21 mmol) in DCM (62,1 ml) è stato aggiunto NBS (1,326 g, 7,45 mmol). La reazione era completa entro 5 minuti. La miscela di reazione grezza è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH allo 0-5% in DCM a produrre il prodotto desiderato come miscela impura. Preso nello stato in cui si trova. LC-MS calcolata per C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> m/z = 590,1, 592,1; trovato 590,1, 592,1.

*Passaggio 3. tert-Butil ((1S,3S)-3-((5-ammino-3-bromo-2-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)carbammato*



In una beuta, *tert*-butil ((1*S*,3*S*)-3-((3-bromo-2-cloro-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ammino)ciclobutil)carbammato è stato diluito con una miscela di THF/acqua/MeOH (12 mL/6 mL/12 mL). A ciò è stato poi aggiunto in sequenza cloruro di ammonio (1,03 g, 19,2 mmol) e ferro (765 mg, 13,7 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per un'ora dopo di che è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata su celite per rimuovere il ferro. Il filtrato risultante è stato poi estratto con MeOH 5% in DCM (3 volte). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato preso nello stato in cui si trova senza ulteriore purificazione. LC-MS calcolata per  $C_{22}H_{36}BrClN_5O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 560,1, 562,1; trovato 560,0, 562,1.

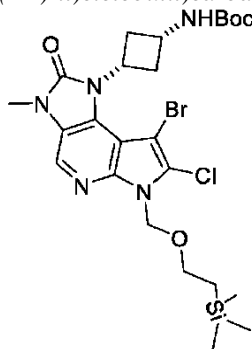
*Passaggio 4. tert-butil ((1S,3S)-3-(8-bromo-7-cloro-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)carbammato*



L'intermedio grezzo del Passaggio 3 è stato diluito con DCM (14 mL). A questo è stato poi aggiunto CDI (888 mg, 5,48 mmol) ed è stato riscaldata a riflusso per tutta la notte. La miscela di reazione grezza è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH allo 0-5% in DCM a produrre il prodotto desiderato (1,07 g, 1,82

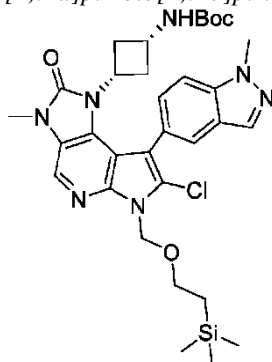
mmol). LC-MS calcolata per  $C_{23}H_{34}BrClN_5O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 586,1, 588,1; trovato 586,0, 588,1.

Passaggio 5. *terz-Butil* ((1*S*,3*S*)-3-(8-bromo-7-cloro-3-metil-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato



In una beuta *terz-butil* ((1*S*,3*S*)-3-(8-bromo-7-cloro-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato è stato combinato con carbonato di cesio (2,68 g, 8,22 mmol), diluito con THF (14 mL), a questo è stato poi aggiunto iodometano (171  $\mu$ L, 2,74 mmol) ed è stato lasciato agitare per tutta la notte. La miscela di reazione grezza è stata filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH allo 0-5% in DCM a produrre il prodotto desiderato (491 mg, 0,817 mmol). LC-MS calcolata per  $C_{24}H_{36}BrClN_5O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 600,1, 602,1; trovato 600,1, 602,1.

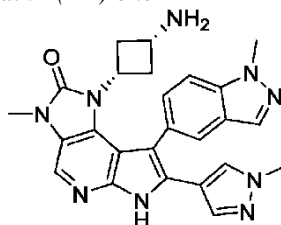
Passaggio 6. *terz-Butil* ((1*S*,3*S*)-3-(7-cloro-3-metil-8-(1-metil-1-indazol-*S*-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato



In una fiala *terz-butil* ((1*S*,3*S*)-3-(8-bromo-7-cloro-3-metil-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato (150 mg, 0,25 mmol) è stato

combinato con carbonato di cesio (285 mg, 0,874 mmol), e tetrakis(trifenilfosfin)palladio(0) (87 mg, 0,075 mmol), e acido (1-metil-1H-indazol-5-il)boronico (43,9 mg, 0,250 mmol). La fiala viene posta sottovuoto e riempita nuovamente con azoto 3 volte. A questo è stato poi aggiunto diossano (4,99 ml) e acqua (450  $\mu$ L, 24,96 mmol). La miscela risultante è stata riscaldata a 100 °C per 90 minuti. La miscela di reazione grezza è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH allo 0-5% in DCM a produrre il prodotto desiderato come miscela impura (242 mg, 0,371 mmol). Preso senza ulteriore purificazione. LC-MS calcolata per  $C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 652,3; trovato 652,5.

*Passaggio 7. 1-((1S,3S)-3-Ammiociclobutil)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



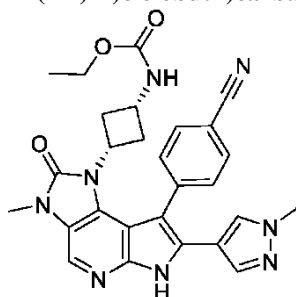
In una fiala, *terz*-butil ((1S,3S)-3-(7-cloro-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)carbammato (255 mg, 0,391 mmol) è stato combinato con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (244 mg, 1,173 mmol), XPhos Pd G2 (61,5 mg, 0,078 mmol), carbonato di cesio (510 mg, 1,564 mmol), e una miscela 4:1 di diossano e acqua (3,2 mL/0,80 mL). Il solvente è stato spruzzato con azoto e riscaldata a 70 °C per 30 minuti. La miscela di reazione grezza è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando MeOH allo 0-5% in DCM a produrre il prodotto desiderato come miscela impura che è stata presa senza ulteriore purificazione. Il residuo purificato è stato trattato con una miscela 1:1 di TFA (2 mL) e DCM (2 mL) ed è stato agitato a temperatura ambiente fino a quando non è stata osservata deprotezione del gruppo Boc dopodiché la miscela di reazione grezza è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato poi preso in una miscela 2:2:1 di MeOH:THF:NaOH 2 M per un totale di 5 mL. La reazione è stata riscaldata a 40 °C fino a quando l'alcol

amminico del gruppo protettivo SEM è stato completamente rimosso. La miscela di reazione grezza è stata acidificata con cloruro di ammonio saturo ed estratta con una miscela di cloroformio IPA 3:1. Gli strati organici sono stati riservati e concentrati a pressione ridotta. Non è stata ottenuta una resa per questa trasformazione ed è stata presa senza ulteriore purificazione. LC-MS calcolata per  $C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 468,2; trovato 468,3.

*Passaggio 8. Metil ((1S,3S)-3-(3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)carbammato*

Una porzione del residuo grezzo dalla trasformazione precedente (75 mg, 0,151 mmol) è stata diluita con DCM (3 mL). A ciò è stata aggiunta in sequenza trimetilammina (0,1 mL, 0,754 mmol) e metil cloroformiato (0,018 mL, 0,226 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente fino al completamento della reazione. La miscela di reazione grezza è stata purificata mediante LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile/acqua contenente TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato. LC-MS calcolata per  $C_{27}H_{28}N_9O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 526,2; trovata 526,2.

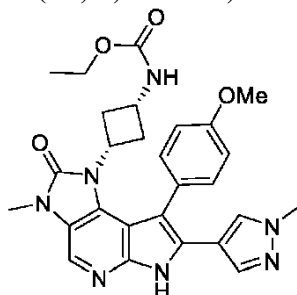
**Esempio 105. Etil ((1S,3S)-3-(8-(4-cianofenil)-3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)carbammato**



Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 104, usando acido (4-cianofenil) boronico al posto di acido (1-metil-1H-indazol-5-il)boronico nel Passaggio 6 ed etil cloroformiato al posto di metil cloroformiato nel Passaggio 8. LC-MS calcolata per  $C_{27}H_{27}N_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 511,2; trovata 511,2.

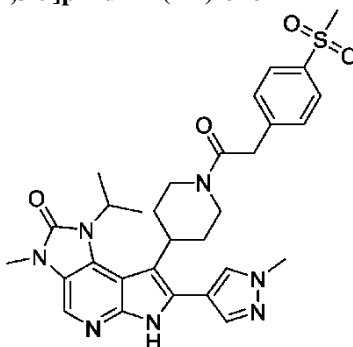
**Esempio 106. Etil ((1S,3S)-3-(8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-**

**diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato**

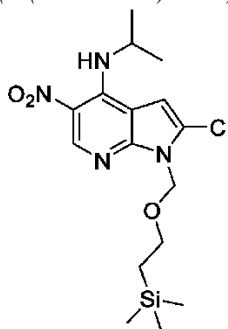


Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 104, usando acido 4-metossifenil boronico al posto di acido (1-metil-1*H*-indazol-5-il)boronico nel Passaggio 6 ed etil cloroformiato al posto di metil cloroformiato nel Passaggio 8. LC-MS calcolata per C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 516,2; trovata 516,2.

**Esempio 107. 1-Isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(1-(2-(4-(metilsolfonil)fenil)acetil)piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one**



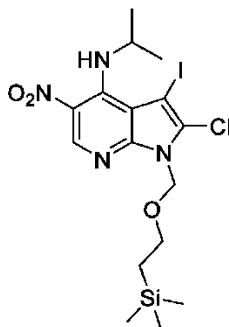
*Passaggio 1. 2-Cloro-N-isopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina*



Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura dell'Esempio 75, Passaggio 2, usando 2,4-dicloro-5-

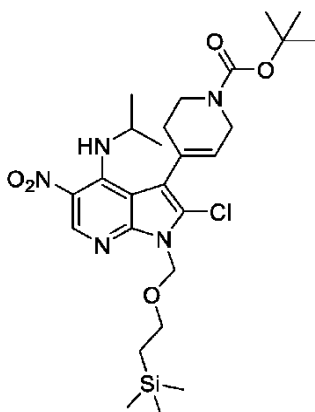
nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina al posto di 2-bromo-4-cloro-5-nitro-1-(fenilsolfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina come materiale di partenza. LCMS per  $C_{16}H_{26}ClN_2O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,1; trovato: 385,2.

*Passaggio 2. 2-Cloro-3-iodo-N-isopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ammina*



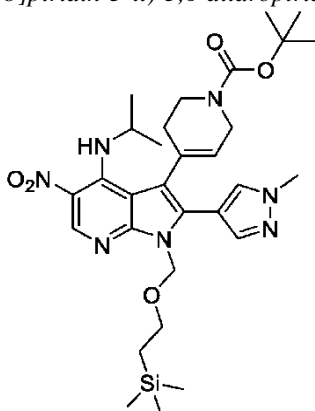
Una soluzione di 2-cloro-*N*-isopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina (0,200 g, 0,520 mmol) in DMF (2,08 ml) è stata trattata con NIS (0,292 g, 1,30 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 16 ore, poi aggiunta in soluzione di tiosolfato di sodio al 20%. Il prodotto è stato estratto dallo strato acquoso con etil acetato (3 volte). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (2 volte), poi essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a ottenere un olio giallo. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato in esani (dallo 0% al 30%) ha dato il prodotto desiderato (251 mg, 94,7%) come olio giallo. LC/MS per  $C_{16}H_{25}ClIN_4O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 510,0; trovato: 511,1.

*Passaggio 3. terz-Butil 4-(2-cloro-4-(isopropilammino)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-diidropiridin-1(2H)-carbossilato*



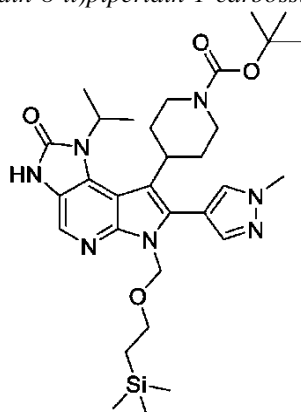
Una soluzione di 2-cloro-3-iodo-*N*-isopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ammina (0,125 g, 0,245 mmol), *terz*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-3,6-diidropiridin-1(2*H*)-carbossilato [Combi-Blocks, n. di catalogo: PN-8629] (0,098 g, 0,318 mmol), e addotto di dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) diclorometano (0,030 g, 0,037 mmol) in *p*-diossano (3,06 ml) e carbonato di potassio 1,0 M in acqua (0,734 ml, 0,734 mmol) è stata fatta gorgogliare con azoto per 5 minuti, poi agitata in una fiala sigillata a 70 °C per 4 ore. Etil acetato è stato aggiunto alla miscela di reazione ed è stato filtrato attraverso una cartuccia da 0,45 micron. La miscela di reazione residua è stata sciacquata attraverso la cartuccia con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato a un olio marrone. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (109 mg, 78,4%) come solido giallo. LC/MS per C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 566,3; trovato: 566,3.

*Passaggio 4. terz-Butil 4-(4-(isopropilammino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-diidropiridin-1(2*H*)-carbossilato*



Una soluzione di *terz*-butil 4-(2-cloro-4-(isopropilammino)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-diidropiridin-1(2*H*)-carbossilato (0,126 g, 0,223 mmol) e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (0,093 g, 0,445 mmol) in *p*-diossano (3,56 ml) e acqua (0,890 ml) è stata trattata con carbonato di cesio (0,218 g, 0,668 mmol) e degassata con azoto per 5 minuti. La miscela di reazione è stata trattata con XPhos Pd G2 (0,053 g, 0,067 mmol), degassata con azoto per altri 5 minuti, e agitata a 70 °C per 2 ore. Etil acetato è stato aggiunto alla miscela di reazione ed è stato filtrato attraverso una cartuccia da 0,45 micron. La miscela di reazione residua è stata sciacquata attraverso la cartuccia con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato fino a ottenere un olio scuro. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (89 mg, 65,4%) come olio giallo. LC/MS per C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 612,3; trovato: 612,3.

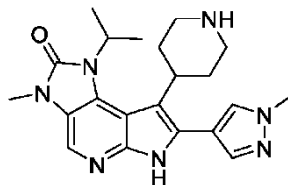
*Passaggio 5. terz-Butil 4-(1-isopropil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)piperidin-1-carbossilato*



Una miscela di *terz*-butil 4-(4-(isopropilammino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-diidropiridin-1(2*H*)-carbossilato (0,041 g, 0,067 mmol) e Pd-C 10% (0,029 g, 0,027 mmol) in etil acetato (3,35 ml) e trietilammina (0,019 ml, 0,134 mmol) è stato sottoposto a tre cicli di svuotamento-riempimento con azoto, seguiti da tre con idrogeno. La miscela è stata riscaldata in una fiala sigillata a 65 °C per 41 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata fatta passare attraverso un filtro per siringa da 0,45 micron. La miscela di reazione residua è stata sciacquata attraverso il filtro per siringa con etil acetato. Il filtrato è stato concentrato a ottenere una schiuma

bianca e posto sottovuoto spinto per 3 ore, dando 47 mg di intermedio che sono stati portati avanti senza ulteriore purificazione. Il residuo è stato disciolto in DMF (0,84 mL) e trattato con CDI (0,054 g, 0,335 mmol). La soluzione è stata agitata in una fiala sigillata a 60 °C per 10 ore, poi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata aggiunta in acqua DI e il prodotto estratto con etil acetato (3 volte). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (2 volte), poi essiccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a ottenere un olio rosso. La purificazione mediante cromatografia flash su colonna usando etil acetato [con MeOH 10%] in esani (dallo 0% al 100%) ha dato il prodotto desiderato (19 mg, 46,5%) come schiuma rosa. LC/MS per  $C_{31}H_{48}N_7O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 610,4; trovato: 610,5.

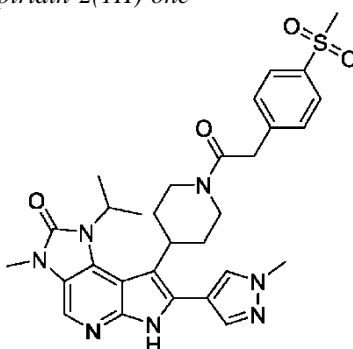
*Passaggio 6. 1-Isopropil-3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*



Una soluzione di *terz*-butil 4-(1-isopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)piperidin-1-carbossilato (0,019 g, 0,031 mmol) in THF (0,519 ml) è stata trattata con carbonato di cesio (0,030 g, 0,093 mmol). Dopo 5 minuti, è stato aggiunto iodometano (0,014 ml, 0,218 mmol), dando solidi. La miscela di reazione è stata agitata in una fiala sigillata per 16 ore. La miscela di reazione è stata fatta passare attraverso un filtro per siringa da 0,45 micron. La miscela di reazione residua è stata sciacquata attraverso il filtro per siringa con THF (2 x 0,5 mL). Il filtrato è stato concentrato a ottenere un olio rosso e posto sottovuoto spinto per 30 minuti. Il residuo è stato disciolto in una miscela di diclorometano (0,50 mL) e TFA (0,50 mL). Agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata due volte da acetonitrile, poi posta sottovuoto spinto per 1 ora. Il residuo è stato disciolto in una miscela di THF (0,47 mL) e metanolo (0,47 mL). A ciò è stato aggiunto idrossido di sodio 1,0 N in acqua (0,467 ml, 0,467 mmol) e la reazione è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente. Acido trifluoroacetico (0,060 ml, 0,779 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione, seguito da metanolo. Questo

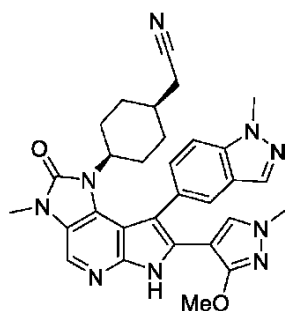
materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (11,6 mg, 59,9%) come solido bianco.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  11,83 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,55 (ept,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (m, 5H), 3,13 (tt,  $J = 12,5, 3,3$  Hz, 1H), 2,83 (qd,  $J = 12,1, 6,3$  Hz, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,90 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 1,64 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H). LCMS per  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 394,2$ ; trovato: 394,2.

*Passaggio 7. 1-Isopropil-3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1-(2-(4-(metilsolfonil)fenil)acetil)piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

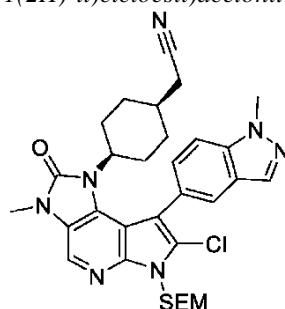


Una soluzione di 1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one, 2TFA (0,0014 g, 2,252  $\mu\text{mol}$ ) e acido 2-(4-(metilsolfonil)fenil)acetico (0,965 mg 4,50  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (0,150 ml) è stata trattata con HATU (1,285 mg, 3,38  $\mu\text{mol}$ ). Dopo alcuni minuti, è stata aggiunta trietilammina (6,28  $\mu\text{L}$ , 0,045 mmol). La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. A questo punto, sono stati aggiunti metanolo e acqua DI. Questo materiale è stato purificato tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con acido trifluoroacetico allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (1,3 mg, 82,0%) come solido bianco. LCMS per  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 590,3$ ; trovato: 590,3.

**Esempio 108. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-metossi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-ossosol-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)cicloesil)acetoneitrile**



Fase 1-8. 2-((1S,4S)-4-(7-cloro-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)cicloesil)acetonitrile



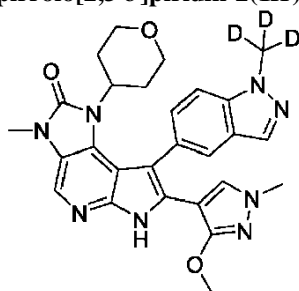
Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 101 usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LCMS calcolata per  $C_{31}H_{39}ClN_7O_2Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 604,3; trovato: 604,2.

Passaggio 9. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-metossi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)cicloesil)acetonitrile

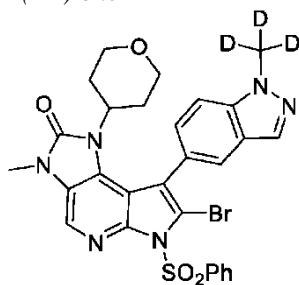
A una fiala con tappo a vite dotata di una barra di agitazione magnetica è stato aggiunto 2-((1S,4S)-4-(7-cloro-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)cicloesil)acetonitrile (18,0 mg, 0,030 mmol), 3-metossi-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (20,0 mg, 0,084  $\mu$ mol, Astatech Inc.), dicicloesil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina - (2'-amminobifenil-2-il)(cloro)palladio (1:1) (3,0 mg, 3,82  $\mu$ mol) e carbonato di cesio (45,0 mg, 0,138 mmol). La fiala è stata sigillata con un setto rivestito di teflon, svuotata e riempita nuovamente con azoto (questo processo è stato ripetuto per un totale di tre volte). È stato aggiunto 1,4-diossano (3,0 ml), seguito da acqua degassata (300,0  $\mu$ L). La reazione è stata riscaldata a 60 °C per 16 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in DCM (5,0 mL) e trattato con TFA (5,0

mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la reazione è stata concentrata. Il residuo è stato disciolto in MeOH (3,0 mL) e trattato con etilendiammina (500,0  $\mu$ L, 7,40 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela è stata purificata usando LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile/acqua contenente TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato come suo sale di TFA. LCMS calcolata per  $C_{30}H_{32}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 550,3; trovato: 550,3. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMF-d<sub>7</sub>)  $\delta$  12,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,18 (sovrapposizione, 2H), 0,59 (m, 1H), -0,12 (m, 1H).

**Esempio 109.** 7-(3-Metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one



*Fase 1-7.* 7-bromo-3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one

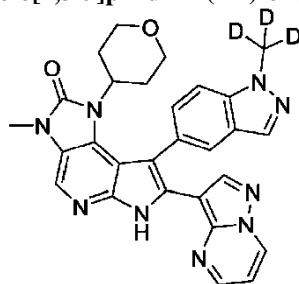


Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 91, Passaggi da 1 a 7, usando materiali di partenza adeguatamente sostituiti. LCMS per  $C_{28}H_{23}D_3BrN_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 624,1, 626,1; trovato: 624,1, 626,1.

*Passaggio 8. 7-(3-metossi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-(metil-d3)-1H-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one*

Una soluzione di 7-bromo-3-metil-8-(1-(metil-d3)-1H-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (33,0 mg, 52,6  $\mu\text{mol}$ ) e 3-metossi-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (20,0 mg, 84,0  $\mu\text{mol}$ , Astateh Inc.) in diossano/acqua (5:1, 2 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (20 mg, 144,9  $\mu\text{mol}$ ) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (5 mg, 6,2  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente cui segue agitazione a 100 °C per 30 minuti. Alla miscela risultante sono stati aggiunti 2 mL di MeOH e idrossido di sodio (0,5 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) prima di essere agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con acido trifluoroacetico (TFA, 0,2 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (15,2 mg, 29,4  $\mu\text{mol}$ , 55,8%) come un sale di acido trifluoroacetico, un solido bianco. LCMS per  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{D}_3\text{N}_8\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 516,3; trovato: 516,2.

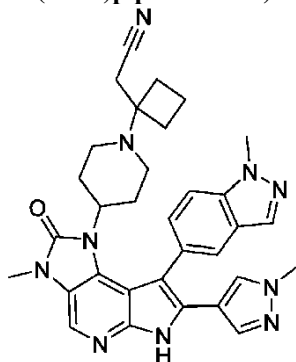
**Esempio 110. 3-Metil-8-(1-(metil-d3)-1H-indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one**



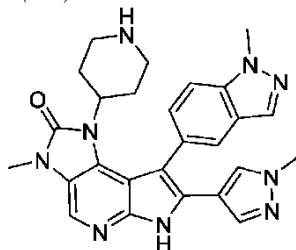
Una soluzione di 7-bromo-3-metil-8-(1-(metil-d3)-1H-indazol-5-il)-6-(fenilsolfonil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (35,0 mg, 55,9  $\mu\text{mol}$ ) e 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (20,0 mg, 81,6  $\mu\text{mol}$ , Astateh Inc.) in diossano/acqua (5:1, 2 mL) è stata trattata con carbonato di potassio (20 mg, 144,9  $\mu\text{mol}$ ) e addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (5 mg, 6,2  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente seguita da agitazione a 100 °C per 30 minuti. Alla miscela risultante sono stati aggiunti 2 mL di MeOH e idrossido di sodio

(0,5 mL, 0,9 mmol, 3 M in acqua) prima di essere agitata a 60 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata diluita con MeOH (2 mL) e acidificata con acido trifluoroacetico (TFA, 0,2 mL). La miscela risultante è stata purificata tramite LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile in acqua con TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a dare il prodotto desiderato (10,2 mg, 25,6 µmol, 63,6%) come un sale di acido trifluoroacetico, un solido bianco. LCMS per  $C_{28}H_{23}D_3N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 523,2; trovato: 523,2.

**Esempio 111.** 2-(1-(4-(3-Metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetonitrile



*Passaggio 1:* 3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one



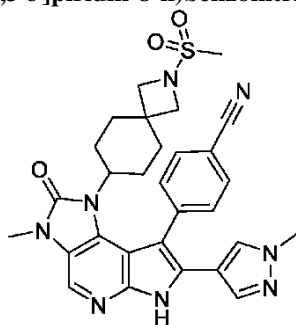
Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 101, usando *tert*-butil 4-amminopiperidin-1-carbossilato invece di 2-((1*s*,3*s*)-3-amminociclobutil)acetonitrile, sale HCl come materiale di partenza. LCMS calcolata per:  $C_{26}H_{28}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 482,2; trovato: 482,2.

*Passaggio 2:* 2-(1-(4-(3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetonitrile

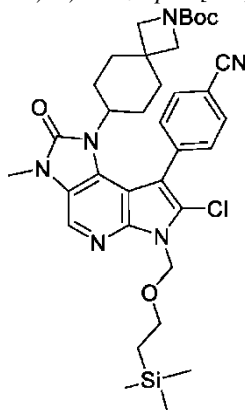
A una soluzione di 3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-4-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one (25,0 mg, 0,052 mmol) in BuOH (1,0 ml) è stata aggiunta una soluzione di 2-ciclobutilidenacetone nitrile (6,0 mg, 0,064 mmol) in THF (1,0 ml) seguito da KOH (2,0 M, acq.) (1,0 ml, 2,00 mmol). La miscela è stata riscaldata a 80 °C per 6 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata trattata con TFA (1,0 ml). La miscela è stata purificata usando LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile/acqua contenente TFA allo 0,1%, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato come suo sale di TFA. LCMS calcolata per C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>10</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 575,3; trovato: 575,3.

**Esempio 112. 4-(3-Metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile**



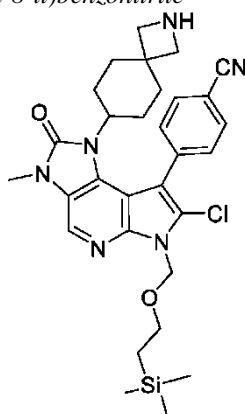
*Passaggio 1. terz-Butil 7-(7-cloro-8-(4-cianofenil)-3-metil-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-carbossilato*



Il composto del titolo è stato preparato secondo le procedure descritte nell'Esempio 104, usando acido (4-cianofenil) boronico al posto di acido (1-metil-1H-indazol-5-il)boronico e terz-butil 7-(8-bromo-7-cloro-3-metil-

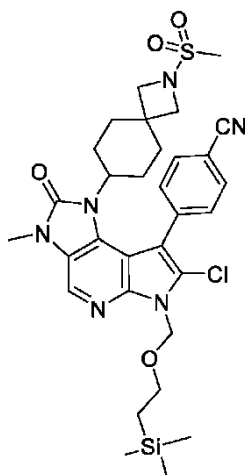
2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-carbossilato invece di *terz*-butil ((1*S*,3*S*)-3-(8-bromo-7-cloro-3-metil-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)ciclobutil)carbammato nel Passaggio 6. LC-MS calcolata per  $C_{35}H_{46}ClN_6O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 677,3; trovato 677,3.

*Passaggio 2.* 4-(7-Cloro-3-metil-2-osso-1-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile



A una sospensione di *terz*-butil 7-(7-cloro-8-(4-cianofenil)-3-metil-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(2H)-il)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-carbossilato (97,7 mg, 0,143 mmol) in metanolo anidro (2,04 mg) sotto azoto è stato aggiunto acetil cloruro (0,203 ml, 2,86 mmol). La soluzione risultante è stata agitata per 3 ore ed è stata concentrata a ottenere il residuo. Il residuo è stato concentrato da acetonitrile (3 volte) a dare il prodotto desiderato come solido colorato giallo (85,3 mg, 96,9%). LC-MS calcolata per  $C_{30}H_{38}ClN_6O_2Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 577,2; trovato 577,2.

*Passaggio 3.* 4-(7-Cloro-3-metil-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile



A una soluzione di 4-(7-cloro-3-metil-2-osso-1-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile (42,4 mg, 0,069 mmol) in diclorometano anidro (1,15 ml) è stato aggiunto in sequenza trietilammina (0,276 mol, 0,039 ml) e metansolfonil cloruro (0,104 mmol, 12,0 mg). La miscela risultante è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con 15 ml di acqua e 30 ml di diclorometano. Lo strato di diclorometano è stato separato ed è stato lavato con soluzione satura di cloruro di sodio. Essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato a produrre il prodotto desiderato come solido marrone chiaro (40,6 mg, 90,2%). LC-MS calcolata per  $C_{31}H_{40}ClN_6O_4SSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 655,2; trovato 655,3.

*Passaggio 4. 4-(3-Metil-7-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile*

In una fiala per microonde, 4-(7-cloro-3-metil-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-6-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile (6,77 mg, 0,010 mmol) è stato combinato con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (5,37 mg, 0,026 mmol), XPhos Pd G2 (2,44 mg, 3,10  $\mu$ mol), carbonato di cesio (10,1 mg, 0,031 mmol), e una miscela 4:1 di diossano e acqua (0,276 mL/0,069 mL). Il solvente è stato spruzzato con azoto e riscaldato a 70 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso una cartuccia con filtro da 0,45 micron e il filtrato è stato concentrato essiccato su solfato di sodio anidro. Filtrato e concentrato a ottenere il residuo. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (0,50 ml) ed è stato aggiunto TFA (0,50 ml). La miscela risultante è stata agitata per 1

ora e concentrata. Il residuo risultante è stato disciolto in THF (0,30 ml) / metanolo (0,30 ml) ed è stata aggiunta una soluzione 1 M di idrossido di sodio in acqua. La miscela risultante è stata agitata per 1,5 ore ed è stata acidificata con TFA (0,310 mmol, 0,024 ml), diluita con acetonitrile/metanolo ed è stata purificata mediante LCMS preparativa (colonna XBridge C18, eluendo con un gradiente di acetonitrile/acqua contenente 0,1% di TFA, a portata di 60 mL/min) a produrre il prodotto desiderato come solido bianco dopo liofilizzazione (3,80 mg, 53,7%). LC-MS calcolata per  $C_{29}H_{31}N_8O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 571,2; trovato 571,3.

#### **Esempio A. Saggio di legame JAK2 LanthaScreen JH1**

Il saggio di legame JAK2 JH1 utilizza il dominio catalitico (JH1, amminoacidi 826-1132) di JAK2 umano espresso come proteina biotinilata con tag FLAG N-terminale in un sistema di espressione di baculovirus (Carna Biosciences, n. prodotto 08-445-20N). Il saggio è stato condotto in piastre di polistirene da 384 pozzetti nere in un volume di reazione finale di 20  $\mu$ L. JAK2 JH1 (1,5 nM) è stato incubato con composti (100 nL diluiti in serie in DMSO) in presenza di 50 nM di tracciante JAK2-JH1 fluorescente e 0,5 nM di Streptavidina-Tb criptato (Cisbio n. articolo 610SATLB) in tampone di saggio (Tris 50 mM, pH=7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,01% di Brij-35, 0,1% di BSA, 1 mM EGTA, 5% di glicerolo e 5 mM di DTT). Il legame aspecifico è stato accessibile in presenza di 2 mM di ATP. Dopo incubazione per 2 ore a 25 °C, i segnali LanthaScreen sono stati letti su un lettore di piastre PHERAstar FS (BMG LABTECH). I dati sono stati analizzati con il software IDBS XLfit e GraphPad Prism 5.0 usando una curva dose-risposta a quattro parametri per determinare IC<sub>50</sub> per ciascun composto.

#### **Esempio B. Saggio di legame JAK2 LanthaScreen JH2-WT**

Il saggio di legame JAK2 JH2-WT utilizza dominio pseudo-chinasico (JH2, amminoacidi 536-812 con 3 mutazioni superficiali W659A, W777A, F794H) di JAK2 di tipo selvatico umano espresso come proteina biotinilata con tag His-Avi C-terminale in un sistema di espressione di baculovirus (BPS Bioscience, n. di catalogo 79463). Il saggio è stato condotto in piastre di polistirene da 384 pozzetti nere in un volume di reazione finale di 20  $\mu$ L. JAK2 JH2-WT (0,145 nM) è stato incubato con composti (100 nL diluiti in serie in DMSO) in presenza di 50 nM di tracciante JAK2-JH2 fluorescente (MedChem Express n. di catalogo HY-102055) e 0,25

nM di Streptavidina-Tb criptato (Cisbio n. articolo 610SATLB) in tampone di saggio (Tris 50 mM, pH=7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,01% di Brij-35, 0,1% di BSA, 1 mM EGTA, 5% di glicerolo e 5 mM di DTT). Il legame aspecifico è stato accessibile in presenza di 2 mM di ATP. Dopo incubazione per 1 ora a 25 °C, i segnali LanthaScreen sono stati letti su un lettore di piastre PHERAstar FS (BMG LABTECH). I dati sono stati analizzati con il software IDBS XLfit e GraphPad Prism 5.0 usando una curva dose-risposta a quattro parametri per determinare IC<sub>50</sub> per ciascun composto.

#### **Esempio C. Saggio di legame JAK2 LanthaScreen JH2-V617F**

Il saggio di legame JAK2 JH2-V617F utilizza dominio pseudo-chinasico (JH2, amminoacidi 536-812 con 3 mutazioni superficiali W659A, W777A, F794H) di JAK2 mutante di V617F umano espresso come proteina biotinilata con tag His-Avi C-terminale in un sistema di espressione di baculovirus (BPS Bioscience, n. di catalogo 79498). Il saggio è stato condotto in piastre di polistirene da 384 pozzetti nere in un volume di reazione finale di 20 µL. JAK2 JH2-V617F (0,26 nM) è stato incubato con composti (100 nL diluiti in serie in DMSO) in presenza di 50 nM di tracciante JAK2-JH2 fluorescente (MedChem Express n. di catalogo HY-102055) e 0,25 nM di Streptavidina-Tb criptato (Cisbio n. articolo 610SATLB) in tampone di saggio (Tris 50 mM, pH=7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,01% di Brij-35, 0,1% di BSA, 1 mM EGTA, 5% di glicerolo e 5 mM di DTT). Il legame aspecifico è stato accessibile in presenza di 2 mM di ATP. Dopo incubazione per 1 ora a 25 °C, i segnali LanthaScreen sono stati letti su un lettore di piastre PHERAstar FS (BMG LABTECH). I dati sono stati analizzati con il software IDBS XLfit e GraphPad Prism 5.0 usando una curva dose-risposta a quattro parametri per determinare IC<sub>50</sub> per ciascun composto.

#### **Esempio D. Saggio di attività enzimatica JAK2 HTRF**

I saggi di attività enzimatica JAK2 utilizzano il dominio catalitico (JH1, amminoacidi 808-1132) di JAK2 umano espresso come proteina con tag His N-terminale in un sistema di espressione di baculovirus (BPS Bioscience, n. di catalogo 40450). I saggi sono stati condotti in piastre di polistirene da 384 pozzetti nere in un volume di reazione finale di 20 µL. JAK2 (0,015 nM) è stato incubato con composti (100 nL diluiti in serie in DMSO) in presenza di ATP (30 µM o 1 mM) ed EQEDEPEGDYFEWLE marcato con biotina 500 nM (SEQ ID N.: 1)

peptide (BioSource International, sintesi personalizzata) in tampone di saggio (50 mM di Tris, pH=7,5, 10 mM di MgCl<sub>2</sub>, 0,01% di Brij-35, 0,1% di BSA, 1 mM di EGTA, 5% di glicerolo e 5 mM di DTT) per 60 minuti a 25 °C. Le reazioni sono state arrestate mediante l'aggiunta di 10 µL di tampone di rilevamento (50 mM di Tris, pH 7,8, 0,5 mg/mL di BSA, 150 mM di NaCl), integrato con EDTA, LANCE Eu-W1024 anti-fosfotirosina (PY20), (PerkinElmer, n. di catalogo AD0067) e Streptavidin SureLight APC (PerkinElmer n. di catalogo CR130-100), per una concentrazione finale di 15 mM, 1,5 nM e 75 nM, rispettivamente. I segnali HTRF sono stati letti dopo incubazione di 30 minuti a temperatura ambiente su un lettore di piastre PHERAstar FS (BMG LABTECH). I dati sono stati analizzati con il software IDBS XLfit e GraphPad Prism 5.0 usando una curva dose-risposta a quattro parametri per determinare IC50 per ciascun composto.

I composti della divulgazione sono stati testati in uno o più dei saggi descritti negli Esempi A-D, e i dati risultanti sono mostrati nella Tabella A.

**Tabella A.**

<b>Esempio</b>	<b>LEGAME JH1</b>	<b>JH2 LEGAME WT</b>	<b>JH2 LEGAME V617F</b>
<b>1</b>	++	++	+++
<b>2</b>	++	++	+++
<b>3</b>	++	++	++
<b>4</b>	++	+++	+++
<b>5</b>	+++	+++++	+++++
<b>6</b>	++	+++	+++
<b>7</b>	++	+++	+++
<b>8</b>	++	++	+++
<b>9</b>	+++++	+++++	+++++
<b>10</b>	++	++	+++
<b>11</b>	++	++	++
<b>12</b>	++	++	+++

13	+++	+++++	+++++
14	+++	+++++	+++++
15	++	+++	+++
16	++++	+++++	+++++
17	+++++	+++++	+++++
18	+++	+	+
19	++	+	+
20	+++	+	+
21	+++	+	+
22	+++	++	++
23	+++	++	+++
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	+++++	+	+
27	+++	+	+
28	+++	+	+
29	+++	+	+
30	+++	+	+
31	+++	+	+
32	++	+	+
33	++	+	+
34	++++	++++	+++++
35	+++++	+++	+++
36	+++	+	+
37	+++++	+	+

38	+++++	++	++
39	+++++	++	++
40	+++++	++++	+++++
41	+++++	+++++	+++++
42	+++++	+++++	+++++
43	+++++	+++++	+++++
44	+++	+	+
45	++	+	++
46	++++	+	+
47	+++	+	+
48	+++++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++++	+	+
52	+++	+	+
53	+++	+	+
54	+++	+	+
55	+++++	+	+
56	+++	+	+
57	+++	+	+
58	+++	+	++
59	+++	+	+
60	+++++	+	+
61	+++++	+	+
62	+++++	++	++

63	+++++	+	+
64	+++++	+	++
65	+++++	++	++
66	+++++	++	++
67	+++++	++	++
68	++++	+	+
69	+++++	+	+
70	+++++	+++	+++
71	++++	+	++
72	++++	+	++
73	+++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	+++++	++	++
77	+++++	++	++
78	+++++	++	++
79	+++	+	++
80	+++	+	+
81	+++++	+	++
82	+++++	+++	++++
83	+++++	+	++
84	+++++	+	+
85	+++++	+	++
86	+++++	+	++
87	+++++	+	+

88	+++++	+	++
89	++++	+	+
90	+++++	+	+
91	+++++	+	+
92	+++++	+	+
93	+++++	+	+
94	+++++	+	+
95	+++++	+	++
96	+++++	+++++	+++++
97	+++++	++	+++
98	+++++	++	++
99	+++++	++++	++++
100	++++	+++	+++
101	+++	+	+
102	++	+	+
103	+++	+	+
104	++++	+	+
105	+++++	+	+
106	+++++	+	+
107	+++	++	++
108	+++++	+	+
109	+++++	+	+
110	+++++	+	+
111	++++	+	+
112	++++	+	+

---

+ si riferisce a IC<sub>50</sub> di ≤10 nM

++ si riferisce a IC<sub>50</sub> da >10 nM a ≤100 nM

+++ si riferisce a IC<sub>50</sub> da >100 nM a ≤500 nM

++++ si riferisce a IC<sub>50</sub> da >500 nM a ≤1000 nM

+++++ si riferisce a IC<sub>50</sub> di >1000 nM

#### **Esempio E. Saggio basato su colture cellulari e a base di cellule per fosforilazione STATS (Tyr694)**

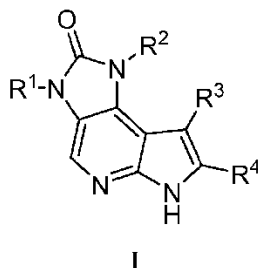
Cellule Ba/F3 esprimenti JAK2 V617F/EPOR umano (JAK2 WT di topo sottoposto a knockout mediante CRISPR) sono coltivate in terreni RPMI con 10% di FBS, 1 µg/mL di Puromicina, 1 mg/mL di Geneticina (Thermo Fisher). Cellule Ba/F3 esprimenti JAK2 WT/EPOR umano sono coltivate in terreni RPMI con 10% di FBS, 1 µg/mL di Puromicina, 1 mg/mL di Geneticina e 2 ng/mL di EPO. 24 ore prima del saggio, il terreno di coltura per le cellule Ba/F3 di JAK2 V617F/EPOR è stato sostituito con RPMI con 10% di FBS senza antibiotico (terreno di saggio 1). Il terreno di coltura per cellule Ba/F3 esprimenti JAK2 WT/EPOR umano viene sostituito con RPMI con 10% di FBS e 2 ng/mL di EPO (R&D systems) senza antibiotico (terreno di saggio 2). I composti di test da 50 nL/pozzetto in DMSO vengono trasferiti sulla piastra di coltura cellulare a basso volume bianca 384 (Greiner Bio-one) mediante il dispositivo di manipolazione di liquidi ECHO (Labcyte). Le cellule sono centrifugate, risospese nel terreno di saggio fresco corrispondente ed erogate a 10 µL/pozzetto (6 X 10<sup>6</sup> cellule/mL) con 0,5% di DMSO nel saggio finale. Dopo che le cellule trattate sono incubate a 37 °C, 5% di CO<sub>2</sub> per 2 ore, 4 µL/pozzetto di tampone di lisi integrato (tampone bloccante 100X diluito 25 volte in tampone di lisi 4 volte, Perkin-Elmer) sono aggiunti e incubati a temperatura ambiente per 60 minuti con agitazione delicata su agitatore orbitale a 600 rpm. L'anticorpo Phospho-STAT5 Cryptate l'anticorpo Phospho-STAT5 d2 (1:1 vol/vol, Perkin-Elmer) sono premiscelati e diluiti 20 volte all'interno del tampone di rilevamento. 4 µL della soluzione di anticorpo premiscelata sono aggiunti in ciascun pozzetto dopo 16 ore di incubazione a temperatura ambiente. L'attività del prodotto è determinata misurando la fluorescenza a 620 nm e 665 nm su lettore di micropiastre Pherastar (BMG Labtech). Per ciascun pozzetto viene calcolato un rapporto (665/620 nm). I pozzetti con DMSO servono da controlli positivi e i pozzetti contenenti elevata concentrazione di composto di controllo sono usati

come controlli negativi. La determinazione dell'IC<sub>50</sub> è eseguita adattando la curva di attività di controllo percentuale rispetto al log della concentrazione di composto usando il software Genedata Screener.

Varie modifiche dell'invenzione, in aggiunta a quelle descritte nel presente documento, risulteranno evidenti ai tecnici del ramo dalla descrizione precedente. Tali modifiche rientrano nell'ambito delle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

## 1. Composto di Formula I:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

$R^1$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^1$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $NHOR^{a11}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{e11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}NR^{e11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{e11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{e11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)NR^{e11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2NR^{e11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{e11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{e11}R^{d11}$ ,  $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ , e  $OS(O)_2R^{b11}$ ;

ciascun  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a11}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{c11}$  e  $R^{d11}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e11}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$

alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a21</sup>, SR<sup>a21</sup>, NHOR<sup>a21</sup>, C(O)R<sup>b21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>(OR<sup>a21</sup>), C(O)OR<sup>a21</sup>, OC(O)R<sup>b21</sup>, OC(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)R<sup>b21</sup>, S(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, OS(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f21</sup>R<sup>g21</sup>, OP(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>), P(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>), e BR<sup>j21</sup>R<sup>k21</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> arile-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{e21}$  e  $R^{d21}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b21}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e21}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f21}$  e  $R^{g21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h21}$  e  $R^{i21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j21}$  e  $R^{k21}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j21}$  e  $R^{k21}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a22}$ ,  $SR^{a22}$ ,  $NHOR^{a22}$ ,  $C(O)R^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ ,  $C(O)OR^{a22}$ ,  $OC(O)R^{b22}$ ,  $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ ,  $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)R^{b22}$ ,  $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)_2R^{b22}$ ,  $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $OS(O)_2R^{b22}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f22}R^{g22}$ ,  $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ ,  $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ , e  $BR^{j22}R^{k22}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{2B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$ , e  $R^{d22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c22}$  e  $R^{d22}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati,

formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b22}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b22}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{2C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e22}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f22}$  e  $R^{g22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h22}$  e  $R^{i22}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j22}$  e  $R^{k22}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano

un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>2C</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a23</sup>, SR<sup>a23</sup>, NHOR<sup>a23</sup>, C(O)R<sup>b23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(O)NR<sup>c23</sup>(OR<sup>a23</sup>), C(O)OR<sup>a23</sup>, OC(O)R<sup>b23</sup>, OC(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, Nr<sup>e23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>e23</sup>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)OR<sup>a23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, C(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, C(=NR<sup>e23</sup>)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(=NR<sup>e23</sup>)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>C(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, NR<sup>c23</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)R<sup>b23</sup>, S(O)NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c23</sup>R<sup>d23</sup>, OS(O)(=NR<sup>e23</sup>)R<sup>b23</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b23</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup>, e R<sup>d23</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a23</sup>, R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c23</sup> e R<sup>d23</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b23}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b23}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e23}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $NHOR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $OS(O)(=NRe^3)R^{b3}$ ,  $OS(O)_2R^{b3}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f3}R^{g3}$ ,  $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ ,  $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ , e  $BR^{j3}R^{k3}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$ , e  $R^{d3}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril-

C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a3</sup>, R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c3</sup> e R<sup>d3</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b3</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b3</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f3</sup> e R<sup>g3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10

membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h3</sup> e R<sup>i3</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j3</sup> e R<sup>k3</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j3</sup> e R<sup>k3</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, NHOR<sup>a31</sup>, C(O)R<sup>b31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, C(O)NR<sup>c31</sup>(OR<sup>a31</sup>), C(O)OR<sup>a31</sup>, OC(O)R<sup>b31</sup>, OC(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>e31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>e31</sup>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>e31</sup>C(O)R<sup>b31</sup>, NR<sup>e31</sup>C(O)OR<sup>a31</sup>, NR<sup>e31</sup>C(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, C(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, C(=NR<sup>e31</sup>)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, NR<sup>e31</sup>C(=NR<sup>e31</sup>), NR<sup>e31</sup>C(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, NR<sup>e31</sup>S(O)R<sup>b31</sup>, Nr<sup>e31</sup>S(O)NR<sup>c31</sup>, R<sup>c31</sup>S(O)2R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, NR<sup>c31</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)R<sup>b31</sup>, S(O)NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, OS(O)(=NR<sup>e31</sup>)R<sup>b31</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f31</sup>R<sup>g31</sup>, OP(O)(OR<sup>h31</sup>)(OR<sup>i31</sup>), P(O)(OR<sup>h31</sup>)(OR<sup>i31</sup>), e BR<sup>j31</sup>R<sup>k31</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup>, e R<sup>d31</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a

4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a31</sup>, R<sup>c31</sup> e R<sup>d31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>e31</sup> e R<sup>d31</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b31</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b31</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f31</sup> e R<sup>g31</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun  $R^{h31}$  e  $R^{i31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j31}$  e  $R^{k31}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j31}$  e  $R^{k31}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup> NHOR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>(OR<sup>a32</sup>), C(O)OR<sup>a32</sup>, OC(O)R<sup>b32</sup>, OC(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>C(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>e32</sup>C(O)OR<sup>a32</sup>, NR<sup>e32</sup>C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, C(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, C(=NR<sup>e32</sup>)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>C(=NR<sup>e32</sup>)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>C(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, NR<sup>e32</sup>S(O)R<sup>b32</sup>, NR<sup>e32</sup>S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, NR<sup>e32</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, NR<sup>e32</sup>S(O)(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, NR<sup>e32</sup>S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)R<sup>b32</sup>, S(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, OS(O)(=NR<sup>e32</sup>)R<sup>b32</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b32</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f32</sup>R<sup>g32</sup>, OP(O)(OR<sup>h32</sup>)(OR<sup>i32</sup>), P(O)(OR<sup>h32</sup>)(OR<sup>i32</sup>), e BR<sup>j32</sup>R<sup>k32</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3B}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{3C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a32}$ ,  $R^{c32}$ , e  $R^{d32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,

eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a32</sup>, R<sup>c32</sup> e R<sup>d32</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>e32</sup> e R<sup>d32</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b32</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b32</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>3C</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f32</sup> e R<sup>g32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h32</sup> e R<sup>i32</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub>

alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j32</sup> e R<sup>k32</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j32</sup> e R<sup>k32</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>3C</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a33</sup>, SR<sup>a33</sup>, NHOR<sup>a33</sup>, C(O)R<sup>b33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(O)NR<sup>c33</sup>(OR<sup>a33</sup>), C(O)OR<sup>a33</sup>, OC(O)R<sup>b33</sup>, OC(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)OR<sup>a33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>C(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, NR<sup>c33</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)R<sup>b33</sup>, S(O)NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c33</sup>R<sup>d33</sup>, OS(O)(=NR<sup>e33</sup>)R<sup>b33</sup>, e OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b33</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>3C</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup>, e R<sup>d33</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a33</sup>, R<sup>c33</sup> e R<sup>d33</sup> sono

facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;  
 o qualsiasi tra  $R^{e33}$  e  $R^{d33}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b33}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b33}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e33}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $NHOR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $OS(O)_2R^{b4}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f4}R^{g4}$ ,  $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ ,  $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ , e  $BR^{j4}R^{k4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri,

eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup>, e R<sup>d4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c4</sup> e R<sup>d4</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b4</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b4</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di R<sup>4A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri,

eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f4</sup> e R<sup>g4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h4</sup> e R<sup>i4</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j4</sup> e R<sup>k4</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j4</sup> e R<sup>k4</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, OS(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f41</sup>R<sup>g41</sup>, OP(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), P(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), e BR<sup>j41</sup>R<sup>k41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub>

alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c41}$  e  $R^{d41}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b41}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b41}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e41}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10

membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>f41</sup> e R<sup>g41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>h41</sup> e R<sup>i41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>j41</sup> e R<sup>k41</sup> è indipendentemente selezionato tra OH, C<sub>1-6</sub> alcossi, e C<sub>1-6</sub> aloalcossi;

o qualsiasi R<sup>j41</sup> e R<sup>k41</sup> attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>1-6</sub> aloalchile;

ciascun R<sup>4B</sup> è selezionato indipendentemente tra alo, osso, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42</sup>R<sup>d42</sup>, OS(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f42</sup>R<sup>g42</sup>, OP(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), P(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), e BR<sup>j42</sup>R<sup>k42</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4B</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sostituenti di R<sup>4C</sup>

indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$ , e  $R^{d42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  e  $R^{d42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra  $R^{c42}$  e  $R^{d42}$  attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-10 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-10 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-10 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b42}$  è selezionato indipendentemente tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{b42}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 sostituenti di  $R^{4C}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{e42}$  è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{f42}$  e  $R^{g42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  alcossi,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{1-6}$  aloalcossi,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{h42}$  e  $R^{i42}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-;

ciascun  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  è indipendentemente selezionato tra OH,  $C_{1-6}$  alcossi, e  $C_{1-6}$  aloalcossi;

o qualsiasi  $R^{j42}$  e  $R^{k42}$  attaccato allo stesso atomo di B, insieme all'atomo di B a cui sono attaccati, formano un gruppo eterocicloalchile a 5 o 6 membri facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{1-6}$  aloalchile;

ciascun  $R^{4C}$  è indipendentemente selezionato tra alo, osso,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membro, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a43}$ ,  $SR^{a43}$ ,  $NHOR^{a43}$ ,  $C(O)R^{b43}$ ,  $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$ ,  $C(O)OR^{a43}$ ,  $OC(O)R^{b43}$ ,  $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{e43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ ,  $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$ ,  $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $C(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $S(O)R^{b43}$ ,  $S(O)NR^{c43}R^{d43}$ ,  $S(O)_2R^{b43}$ ,  $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ , e  $OS(O)_2R^{b43}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile,  $C_{3-7}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-7}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4C}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^M$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a43}$ ,  $R^{c43}$ , e  $R^{d43}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,

C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

o qualsiasi tra R<sup>c43</sup> e R<sup>d43</sup> attaccati allo stesso atomo di N, insieme all'atomo di N a cui sono attaccati, formano un gruppo eteroarile a 5-6 membri o un gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri, in cui il gruppo eteroarile a 5-6 membri o il gruppo eterocicloalchile a 4-7 membri è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>b43</sup> è selezionato indipendentemente tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>b43</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>M</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>e43</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, fenile, C<sub>3-7</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-7 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-7 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-;

ciascun R<sup>M</sup> è indipendentemente selezionato tra H, OH, alo, osso, CN, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> aloalcossi, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-.

2. Composto secondo la rivendicazione 1, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:
- (a)  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati; e/o in cui ciascun  $R^{1A}$  è indipendentemente selezionato tra alo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{al1}$ , e  $SR^{al1}$ , in cui ciascun  $R^{al1}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; o
  - (b)  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH; o
  - (c)  $R^1$  è selezionato tra H, metile, etile, ed idrossietile.
3. Composto secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2 o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:
- (a)  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati; o
  - (b)  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati; o
  - (c)  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati.
4. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in

cui:

(a)

(i) ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati; o

(ii) ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ , e  $S(O)R^{b21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchile di  $R^{2A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati; e/o

(b) ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri; e

in cui ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con **1, 2, 3**, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati; e/o

(c) in cui ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eterocicloalchile a 4-6 membri; e

in cui ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con **1, 2, 3**, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati.

5. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, ciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino,

etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui ciascun ciclobutile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito da un sostituente di  $R^{2B}$  che è  $C_{1-6}$  alchile e in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano.

6. Composto secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui  $R^2$  è selezionato tra **H**, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicyclo[3.2.1]ottanile, bicyclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolimetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi  $R^{2A}$  selezionati indipendentemente tra metile, cianometilciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile.
7. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:
- (a)  $R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati; o
- (b)  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$

alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati; o

(c)  $R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati.

8. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

(a)

(i) ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $C(O)R^{b31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati; o

(ii) ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a31}$ ,  $C(O)R^{b31}$ , e  $SO_2R^{b31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, e  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati; o

(iii) ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile-

di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati, e in cui ciascuno tra  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; e/o

(b)

(i) ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)R^{a32}$ , in cui ciascun fenile ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ; o

(ii) ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; o

(iii) ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, morfolinile, CN, tetraidropiranilossi, metilcarbonile e  $C(O)OH$ .

9. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui  $R^3$  è selezionato tra H, etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile, in cui etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile, e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile.

**10.** Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

(a)

(i)  $R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C^{1-6}$  alchile,  $C^{2-6}$  alchenile,  $C^{2-6}$  alchinile,  $C^{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; o

(ii)  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; o

(iii)  $R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; e/o

(b)

(i) ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10

membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, e C(O)OR<sup>a41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile, C<sub>2-6</sub> alchinile, C<sub>6-10</sub> arile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; o

(ii) ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati; in cui ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; e in cui ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile; o

(iii) ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra fluoro, metile, ciano, idrossi, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, etile, 2-metilpropile, difluoroetile, idrossi, ciano, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati da C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile.

**11.** Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R<sup>4</sup> è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile,

piperidinile, diidropirane, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  selezionati indipendentemente da CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile;

in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, in cui ciascun  $R^{42}$  è indipendentemente selezionato tra H, e  $C_{1-6}$  alchile.

**12.** Composto secondo la rivendicazione 1, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

(a)  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a31</sup>, SR<sup>a31</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b31</sup>, e NR<sup>c31</sup>R<sup>d31</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a32</sup>, SR<sup>a32</sup>, C(O)R<sup>b32</sup>, C(O)NR<sup>c32</sup>R<sup>d32</sup>, e C(O)OR<sup>a32</sup>;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, e S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; e

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ , e  $C(O)OR^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati; o

(b)  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti di  $R^{1A}$  indipendentemente selezionati;

$R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  arile- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a21}$ ,  $SR^{a21}$ ,  $C(O)R^{b21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $C(O)OR^{a21}$ ,  $OC(O)R^{b21}$ ,  $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}R^{d21}$ ,  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ,  $S(O)R^{b21}$ ,  $S(O)NR^{c21}R^{d21}$ ,  $S(O)_2R^{b21}$ , e  $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2A}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ , in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H, alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$

cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a31}$ ,  $SR^{a31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $NR^{c31}R^{d31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di ciascuno tra  $R^{a31}$ ,  $R^{b31}$ ,  $R^{c31}$  e  $R^{d31}$  è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a32}$ ,  $SR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ ,  $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile ed eterocicloalchile a 4-6 membri di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ;

$R^4$  è selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,

$S(O)_2R^{b4}$ , e  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati; e ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ , e  $C(O)OR^{a41}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C_{6-10}$  aril- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-10}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-, (eteroarile a 5-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, e (eterocicloalchile a 4-10 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{4B}$  indipendentemente selezionati; ciascun  $R^{a41}$ ,  $R^{b41}$ ,  $R^{c41}$ , e  $R^{d41}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, fenile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri; ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{a42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$  alchil)ammino, e  $C_{1-6}$  alchilcarbonile, in cui di( $C_{1-6}$  alchil)ammino è facoltativamente sostituito con  $C_{1-6}$  alchilsolfonile; e ciascun  $R^{a42}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile; o (c)  $R^1$  è selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di  $R^1$  è facoltativamente sostituito con OH;  $R^2$  è selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile-, in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e (eteroarile a 5-6 membri)- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^2$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2A}$  indipendentemente selezionati; ciascun  $R^{2A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-10}$  cicloalchile,  $OR^{a21}$ ,  $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ , e  $NR^{c21}C(O)R^{b21}$ ;

ciascun  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile; in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile di  $R^{a21}$ ,  $R^{c21}$ , e  $R^{d21}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra  $R^{c21}$  e  $R^{d21}$  insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6 membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

$R^3$  è selezionato tra H,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $OR^{a31}$  e  $SO_2R^{b31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{b31}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$  e  $C(O)OR^{a32}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

$R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri,  $C(O)R^{b4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra alo,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile, eteroarile a 5-6 membri,

eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, e C(O)R<sup>b41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e

ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile; o

(d) R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, fenile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 6-10 membri, fenil-C<sub>1-6</sub> alchile-, C<sub>3-6</sub> cicloalchil-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 6-10 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>2</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2A</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>3-10</sub> cicloalchile, OR<sup>a21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, e S(O)R<sup>b21</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>3-10</sub> cicloalchile di R<sup>2A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile; in cui C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile di R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup>, e R<sup>d21</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di R<sup>2B</sup> indipendentemente selezionati;

oppure, qualsiasi tra R<sup>c21</sup> e R<sup>d21</sup> insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un eteroarile a 5-6

membri o un eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b21}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile è ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{2B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{2B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$  alchinile, CN, e  $NO_2$ , in cui ciascun  $C_{1-6}$  alchile di  $R^{2B}$  è facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H,  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri, in cui  $C_{2-6}$  alchinile,  $C_{6-10}$  arile,  $C_{3-10}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, ed eterocicloalchile a 4-10 membri di  $R^3$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1, 2, 3, o 4 sostituenti di  $R^{3A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-, CN,  $C(O)R^{b31}$ ,  $SO_2R^{b31}$ , e  $OR^{a31}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, e fenil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^{3A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è selezionato indipendentemente tra H e  $C_{1-6}$  alchile, in cui  $C_{1-6}$  alchile di ciascuno tra  $R^{a31}$  e  $R^{b31}$  è facoltativamente sostituito con 1 o 2 sostituenti di  $R^{3B}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{3B}$  è indipendentemente selezionato tra fenile, eterocicloalchile a 4-6 membri, CN,  $OR^{a32}$ ,  $C(O)R^{b32}$ , e  $C(O)OR^{a32}$ , in cui ciascun fenile di  $R^{3B}$  è facoltativamente sostituito con  $S(O)_2R^{b33}$ ;

ciascun  $R^{a32}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun  $R^{b32}$  è indipendentemente selezionato tra H e  $C_{1-6}$  alchile;

$R^4$  è selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile-,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ , e  $S(O)_2R^{b4}$ , in cui  $C_{1-6}$  alchile, fenile,  $C_{3-6}$  cicloalchile, eteroarile a 5-10 membri, eterocicloalchile a 4-10 membri, fenil- $C_{1-6}$  alchile- e  $C_{3-6}$  cicloalchil- $C_{1-6}$  alchile- di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$  indipendentemente selezionati;

ciascun  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ , e  $R^{d4}$  è indipendentemente selezionato tra H,  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{1-6}$  aloalchile,  $C_{2-6}$  alchenile,  $C_{2-6}$

alchilile, e C<sub>3-6</sub> cicloalchile;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra alo, C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>1-6</sub> aloalchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, CN, OR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, e C(O)NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, in cui C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, eterocicloalchile a 4-6 membri, (eteroarile a 5-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile-, e (eterocicloalchile a 4-6 membri)-C<sub>1-6</sub> alchile- di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup> indipendentemente selezionati;

ciascun R<sup>a41</sup> è indipendentemente selezionato tra H, C<sub>1-6</sub> alchile, eteroarile a 5-6 membri, ed eterocicloalchile a 4-6 membri;

ciascun R<sup>b41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile;

ciascun R<sup>c41</sup> e R<sup>d41</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>3-6</sub> cicloalchile;

ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e

ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile; o

(e) R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicciclo[3.2.1]ottanile, bicciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, azabicciclo[3.2.1]ottanile, bicciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piperidinile, azaspiro[3.5]nonanile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi R<sup>2A</sup>;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, ciclobutile, metossi, etilammido, metossietilammido, piperidinilcarbonile, cianometile, metossicarbonile, metossicarbonilammino, etossicarbonilammino, metilamminocarbonile e metilsolfonile, in cui ciascun ciclobutile di R<sup>2A</sup> è facoltativamente sostituito da un sostituente di R<sup>2B</sup> che è C<sub>1-6</sub> alchile e in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>2B</sup> è

facoltativamente sostituito da ciano;

$R^3$  è selezionato tra H, etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile, e piridile, in cui etinile, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicciclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, piperidinile e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi  $R^{3A}$ ;

ciascun  $R^{3A}$  è indipendentemente selezionato tra metile, trideuterometile, fenile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile, metilcarbonile e metilsolfonile, in cui il gruppo metile del metilcarbonile è sostituito da metilsolfonilfenile;

$R^4$  è selezionato tra etile, idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile, ciclopropilamminocarbonile, e metilsolfonile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile, piridile, pirazolo[1,5-a]pirimidinile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolile, ciclopropilmetile, fenilmetile e ciclopropilamminocarbonile di  $R^4$  sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4A}$ ;

ciascun  $R^{4A}$  è indipendentemente selezionato tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, idrossi, ciano, metossi, N,N-dimetilamminocarbonile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranilossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiranossi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di  $R^{4A}$  sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di  $R^{4B}$ ;

ciascun  $R^{4B}$  è indipendentemente selezionato tra  $C_{1-6}$  alchile,  $OR^{42}$ ,  $C_{1-6}$  alchilsolfonile, di( $C_{1-6}$

alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e

ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile; o

(f) R<sup>1</sup> è selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile, in cui C<sub>1-6</sub> alchile di R<sup>1</sup> è facoltativamente sostituito con OH;

R<sup>2</sup> è selezionato tra H, metile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile, in cui ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptanile, fenile, tetraidropiranile, piridile, benzofuranile e pirazolilmetile sono facoltativamente sostituiti ciascuno con 1 o 2 gruppi R<sup>2A</sup>;

ciascun R<sup>2A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, metossi, etilammido, metossietilammido e piperidinilcarbonile;

R<sup>3</sup> è selezionato tra H, fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicyclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,4-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile, in cui fenile, cicloesenile, pirazolile, ciclopropile, diidropiranile, azabicyclo[4.1.0]eptanile, diidroindenile, imidazopiridinile, pirrolo[1,2-a]pirazinile, tetraidrotieno[3,2-c]piridinile, tieno[3,2-c]piridinile, isochinolinile, benzotiazolile, cromanile, tiazolile, indazolile, e piridile sono facoltativamente sostituiti ciascuno da uno o due gruppi R<sup>3A</sup>;

ciascun R<sup>3A</sup> è indipendentemente selezionato tra metile, ciano, idrossi, metossi, ciclopropile, cianociclopropile, morfolinile, morfolinilciclopropile, piperazinile, metilcarbonilpiperazinile, tetraidropiranilossimetile, benzile, carbossibenzile e metilsolfonile;

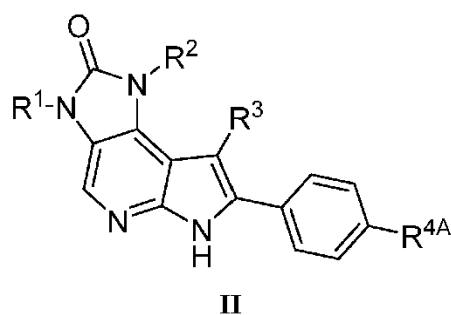
R<sup>4</sup> è selezionato tra idrossietile, isopropilcarbonile, fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile, in cui fenile, ciclopropile, piperidinile, diidropiranile, pirazolile, cicloesenile e piridile di R<sup>4</sup> sono facoltativamente sostituiti da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4A</sup>;

ciascun R<sup>4A</sup> è indipendentemente selezionato tra CN, fluoro, metile, etile, difluoroetile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, isopropilcarbonile, piperidinilmetile, piridilossi,

tetraidropiraniolosi, isopropossi, metossi, e piridilmetile, in cui metile, etile, 2-metilpropile, piperidinile, piperazinile, tetraidrotiofene 1,1-diossido, piperidinilmetile, piridilossi, tetraidropiraniolosi, isopropossi, metossi, e piridilmetile di R<sup>4A</sup> sono facoltativamente sostituiti ciascuno da 1 o 2 sostituenti di R<sup>4B</sup>; e ciascun R<sup>4B</sup> è indipendentemente selezionato tra C<sub>1-6</sub> alchile, OR<sup>a42</sup>, C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile, di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino, e C<sub>1-6</sub> alchilcarbonile, in cui di(C<sub>1-6</sub> alchil)ammino è facoltativamente sostituito con C<sub>1-6</sub> alchilsolfonile; e ciascun R<sup>a42</sup> è indipendentemente selezionato tra H e C<sub>1-6</sub> alchile.

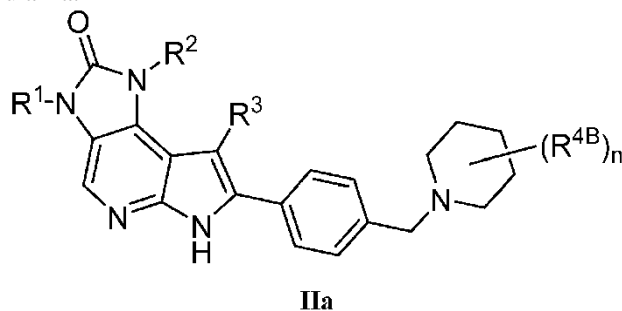
**13.** Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto di Formula I è:

(i) un composto di Formula II:



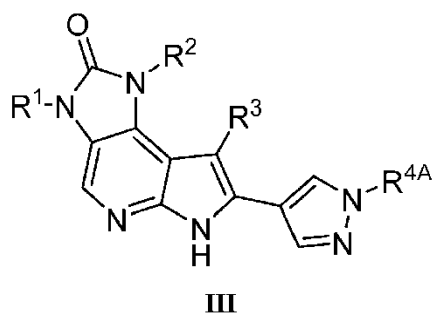
o un suo sale farmaceuticamente accettabile; o

(ii) un composto di Formula IIa:



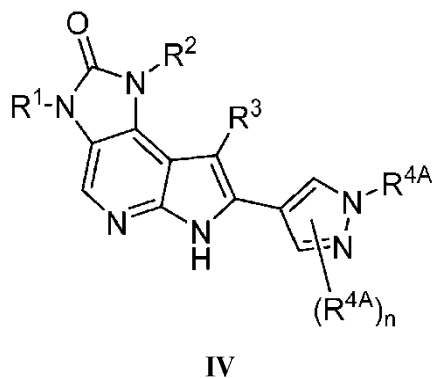
o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui n è 0, 1, 2, 3, o 4; o

(iii) un composto di Formula III:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile; o

(iv) un composto di Formula IV:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui n è 0, 1, o 2.

**14.** Composto secondo la Rivendicazione 1, che è selezionato tra:

(i)

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(benzofuran-5-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-(2-idrossietil)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-

d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(1,1-diossidotetraidrotiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(4-((metil(3-(metilsolfonil)propil)ammino)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(3-fluoro-4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3-metil-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(terz-butil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-3-etil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-(tetraidro-2H-piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1-(2-osso-2-(piperidin-1-il)etil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-

d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-cicloesil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclobutil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(terz-butil)-8-(4-metossicicloes-1-en-1-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonnitrile;

1-(4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

acido 4-((4-(1-isopropil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)-1H-pirazol-1-il)metil)benzoico;

1-ciclopentil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(4-(1-ciclopentil-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-(4-(1-ciclopentil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-ciclopentil-8-(4-metossicicloes-1-en-1-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-ciclopentil-8-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-ciclopropil-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(6-metossipiridin-3-il)-1,3-dimetil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

4-(1-isopropil-3-metil-2-osso-7-(1-(piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

4-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-8-il)benzonitrile;

1,3-dimetil-8-fenil-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1,3-dimetil-8-fenil-7-(piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(2-idrossietil)-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-isobutiril-1,3-dimetil-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

1-(biciclo[2.2.1]eptan-2-il)-3-metil-7-(1-((metilsolfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-8-fenil-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one; e

3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

o un loro sale farmaceuticamente accettabile; o

(ii)

1-ciclopentil-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-(4-(3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-2-osso-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,6-

tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

1-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-2-osso-1,2,3,6-

tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)fenil)ciclopropan-1-carbonitrile;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(4-(1-morfolinociclopropil)fenil)-1-(tetraidro-2*H*-

piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2-metossietil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-

diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

(*S*)-3-metil-7-(4-((4-(metilsolfonil)piperidin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-1-(tetraidro-2*H*-piran-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(piridin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-isopropil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(6-metossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(6-isopropossipiridin-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(6-((tetraidro-2*H*-piran-4-il)ossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(6-(piridin-3-ilossi)piridin-3-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(cicloes-1-en-1-il)-1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-

*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-(2-idrossietil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-

*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-7-ciclopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-(1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il)ciclopropan-1-carbonitrile;

*N*-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)-2-metossiacetammide;

*N*-(4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetammide;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(2-morfolinotiazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-8-(isochinolin-6-il)-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(croman-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(6-(piperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

8-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(5-(metilsolfonil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-8-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

8-(1-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-8-(4-(((tetraidro-2H-piran-4-il)ossi)metil)fenil)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one; e

8-(3-azabicciclo[4.1.0]eptan-6-il)-7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

o un loro sale farmaceuticamente accettabile; o

(iii)

4-(1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N,N-dimetilbenzammide;

3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(3-metossi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

7-(5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-2(1H)-one;

metil (1S)-3-(3-metil-8-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-

*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato;

(1*S*)-3-(7-(4-metossifenil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)-*N*-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossammide;

7-(ciclopropil(idrossi)metil)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

4-((1-isopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il)metil)benzonnitrile;

1-ciclopentil-7-etil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-ciclopentil-*N*-ciclopropil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carbossammide;

1-ciclopentil-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(metilsolfonil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(feniletinil)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-((1*S*,3*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)acetonnitrile;

2-((1*S*,4*S*)-4-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonnitrile;

2-((1*S*,4*S*)-4-(7-(1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetonnitrile;

metil ((1*S*,3*S*)-3-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

etil ((1*S*,3*S*)-3-(8-(4-cianofenil)-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

etil ((1*S*,3*S*)-3-(8-(4-metossifenil)-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)ciclobutil)carbammato;

1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(1-(2-(4-(metilsolfonil)fenil)acetil)piperidin-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-((1*S*,4*S*)-4-(7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)cicloesil)acetoneitrile;

7-(3-metossi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

3-metil-8-(1-(metil-*d*3)-1*H*-indazol-5-il)-7-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(1*H*)-one;

2-(1-(4-(3-metil-8-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-osso-3,6-diidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetoneitrile; e

4-(3-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(2-(metilsolfonil)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-2-osso-1,2,3,6-tetraidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-8-il)benzoneitrile;

o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

- 15.** Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14 o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è deuterato.
- 16.** Composizione farmaceutica, comprendente un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un trasportatore farmaceuticamente accettabile.
- 17.** Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo per trattare un disturbo mieloproliferativo in un paziente che ne necessita, il metodo comprendendo somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto o del suo sale farmaceuticamente accettabile.
- 18.** Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile per uso secondo la rivendicazione 17, in cui il disturbo mieloproliferativo è selezionato tra policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi con metaplasia

mieloide, mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-trombocitemia essenziale, mielofibrosi post-policitemia vera, leucemia mieloide cronica, leucemia mielomonocitica cronica, sindrome ipereosinofila e malattia sistemica dei mastociti.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.