



MD/EP 3394033 T2 2021.04.30

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3394033 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 215/40 (2006.01.01)  
 C07D 471/04 (2006.01.01)  
 A61K 31/4375 (2006.01.01)  
 A61K 31/47 (2006.01.01)  
 A61K 31/519 (2006.01.01)  
 A61K 31/4985 (2006.01.01)  
 A61P 35/00 (2006.01.01)  
 A61P 31/00 (2006.01.01)  
 A61P 3/00 (2006.01.01)  
 A61P 9/10 (2006.01.01)  
 A61P 11/06 (2006.01.01)  
 A61P 31/12 (2006.01.01)  
 A61P 35/04 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

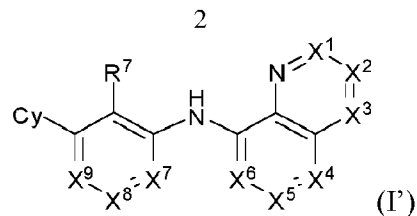
|  |  |
|--|--|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2018 1058</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.12.21</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16826549.4, 2016.12.21</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3394033, 2018.10.31</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562270931 P; 201662324502 P; 201662385341 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.12.22; 2016.04.19; 2016.09.09</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US; US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2021, 2021.04.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 48/2020, 2020.11.25</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2018, 2018.12.31</p> |
| <p>(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(72) Inventatori: LAJKIEWICZ Neil, US; WU Liangxing, US; YAO Wenqing, US</p> <p>(73) Titular: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>   |  |

## (54) Compuși heterociclici ca imunomodulatori

## (57) Rezumat:

1

Sunt divulgați aici compuși cu Formula (I'), metode de utilizare a compușilor ca imunomodulatori, și compoziții farmaceutice cuprinzând compușii. Compușii sunt utili în tratarea, prevenirea sau ameliorarea bolilor sau tulburărilor cum ar fi cancerul sau infecțiile.



Revendicări: 24

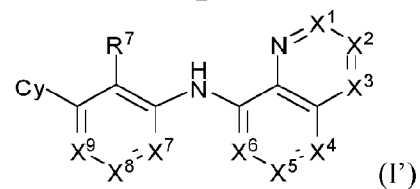
MD/EP 3394033 T2 2021.04.30

**(54) Heterocyclic compounds as immunomodulators****(57) Abstract:**

1

Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.

2



Claims: 24

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Prezentă cerere de brevet se preocupă de compuși activi farmaceutic. Divulgarea furnizează compuși precum și compozițiile acestora și utilizările lor. Compușii modulează interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1 și sunt utili în tratamentul diferitelor boli, incluzând bolile infecțioase și cancerul.

**BAZELE INVENȚIEI**

10 Sistemul imunitar joacă un rol important în controlarea și eradicarea bolilor cum ar fi cancerul. Totuși, celulele canceroase dezvoltă adesea strategii de evadare sau de suprimare a sistemului imunitar pentru a favoriza creșterea lor. Un astfel de mecanism este alterarea expresiei moleculelor costimulatoare și coinhitoare exprimate pe celulele imune (Postow și colab, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Blocarea semnalizării unui punct de control imun inhibitor, cum ar fi PD-1, s-a dovedit a fi o modalitate promițătoare și eficientă de tratament.

15 Moartea celulei programate-1 (PD-1), cunoscută de asemenea ca CD279, este un receptor de suprafață celulară exprimat pe celulele T activate, celulele T ucigașe naturale, celulele B, și macrofage (Greenwald și colab, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki și Honjo, Trends Immunol 2006, (4): 195-201). Ea funcționează ca un sistem intrinsec de feedback negativ pentru a preveni activarea celulelor T, care în schimb reduce autoimunitatea și promovează autotoleranța. În plus, se cunoaște de asemenea că PD-1 joacă un rol critic în supresia răspunsului celulei T specific la antigen în boli cum ar fi cancerul și infecția virală (Sharpe și colab, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow și colab, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

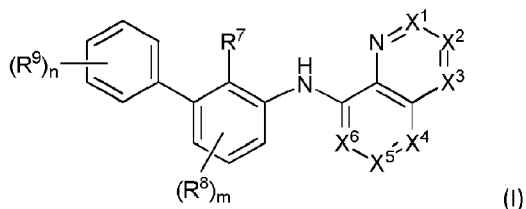
25 Structura PD-1 constă dintr-un domeniu asemănător variabil al imunoglobulinei extracelulare urmat de o regiune transmembranară și un domeniu intracelular (Parry și colab, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). Domeniul intracelular conține două situsuri de fosforilare situate într-un motiv inhibitor pe bază de tirozină imunoreceptoare și un motiv de comutare pe bază de tirozină imunoreceptoare, care sugerează că PD-1 negativ reglează semnalele mediate de receptorul celulei T. PD-1 are doi liganzi, PD-L1 și PD-L2 (Parry și colab, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman și colab, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), și ei diferă în tiparele lor de expresie. Proteina PD-L1 este reglată pozitiv pe macrofage și celule dendritice ca răspuns la lipopolizaharidă și tratamentul GM-CSF, și pe celule T și celule B după semnalizarea receptorului celulei T și receptorului celulei B. PD-L1 este de asemenea puternic exprimată pe aproape toate celulele tumorale, și expresia este crescută în plus după tratamentul cu IFN- $\gamma$  (Iwai și colab, PNAS 2002, 99(19): 12293-7; Blank și colab, Cancer Res 2004, 64(3): 1140-5). De fapt, s-a arătat că starea expresiei PD-L1 tumorale este de prognoză în multiple tipuri de tumori (Wang și colab, Eur J Surg Oncol 2015; Huang și colab, Oncol Rep 2015; Sabatier și colab, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). Expresia PD-L2, în schimb, este mai restrictivă și este exprimată în principal de celulele dendritice (Nakae și colab, J Immunol 2006, 177:566-73). Ligarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2 pe celule T livrează un semnal care inhibă IL-2 și producția de IFN- $\gamma$ , precum și proliferarea celulară indusă după activarea receptorului celulei T (Carter și colab, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman și colab, J Exp Med 2000, 192(7): 1027-34). Mecanismul implică recrutarea de fosfataze SHP-2 sau SHP-1 pentru a inhiba semnalizarea receptorului celulei T cum ar fi fosforilarea Syk și Lck (Sharpe și colab, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). Activarea axelor de semnalizare PD-1 atenuază de asemenea fosforilarea nucleului de activare PKC- $\theta$ , care este necesară pentru activarea căilor NF- $\kappa$ B și AP1, și pentru producția de citokine cum ar fi IL-2, IFN- $\gamma$  și TNF (Sharpe și colab, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter și colab, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman și colab, J Exp Med 2000, 192(7): 1027-34).

50 Unii compuși care sunt utili ca inhibitori ai interacțiunii proteină/proteină PD-1 /PD-L1 sunt descriși în WO 2015/034820 A1 și WO 2015/160641 A2.

Câteva linii de dovezi din studiile preclinice pe animale au indicat că PD-1 și liganzii săi reglează negativ răspunsurile imune. S-a arătat că șoarecii deficienți la PD-1 dezvoltă lupus cum ar fi glomerulonefrită și cardiomiopatie dilatată (Nishimura și colab, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura și colab, Science 2001, 291:319-322). Utilizând un model LCMV de infecție cronică, s-a arătat că interacțiunea PD-1/PD-L1 inhibă activarea, expansiunea și achiziția de funcții efectoare ale celulelor T CD8 specifice virusului (Barber și colab, Nature 2006, 439, 682-7). Împreună, aceste date susțin dezvoltarea unei abordări terapeutice de a bloca cascada de semnalizare inhibitorie mediată de PD-1 pentru a augmenta sau „salva” răspunsul celulelor T. Corespunzător, există o necesitate de noi compuși care blochează interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1.

**REZUMAT**

Prezenta invenție furnizează un compus cu Formula (I):



5

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care variabilele constituente sunt definite aici și în revendicări.

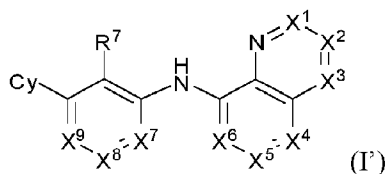
Prezenta invenție mai furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus din divulgare, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient.

Prezenta invenție mai furnizează compuși și compoziții care pot fi utilizate în metode de modulare sau inhibare a interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1, care cuprinde administrarea unui individ a unui compus din divulgare, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui stereoisomer al acestuia.

Prezenta invenție mai furnizează compuși și compoziții care pot fi utilizate în metode pentru tratarea unei boli sau tulburări la un pacient cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus din divulgare, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau dintr-un stereoisomer al acestuia.

**DESCRIERE DETALIATĂ****I. Compuși**

Prezenta divulgare furnizează, *inter alia*, compuși cu formula (I'):



25 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

X<sup>1</sup> este N sau CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

30 X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>

in care X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>3</sup> nu sunt toți simultan N;

in care X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> nu sunt toți simultan N;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>8a</sup>;

35 X<sup>8</sup> este N sau CR<sup>8b</sup>;

X<sup>9</sup> este N sau CR<sup>8c</sup>;

Cy este aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5 până la 14 membri, sau heterocicloalchil cu 4 până la 10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați in mod independent;

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, in care

50 alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>;

- $R^7$  este halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , CN,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NR^{11}R^{11}$ ,  $NHOR^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $OC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $C(=NR^{11})R^{11}$ ,  $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $S(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $S(O)_2R^{11}$ , și  $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , haloalchilul  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^9$  și  $R^{11}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^b$ ; fiecare  $R^{11}$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^{11}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  și  $R^{8c}$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-4}$ , aril  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , halo, CN,  $OR^{10}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $NH_2$ ,  $-NHR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{10}$ ,  $NHOR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $OC(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)_2R^{10}$ , și  $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ , în care fiecare  $R^{10}$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-4}$ , aril  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-4}$ , alchenilul  $C_{2-4}$ , alchinilul  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-6}$ , cicloalchilul  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-4}$ , arilul  $C_{6-10}$ , arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  și  $R^{10}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- sau doi substituenți  $R^9$  adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, un inel heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri sau un inel cicloalchil  $C_{3-10}$  fuzionat, în care inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri și inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri, au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri și inelul cicloalchil  $C_{3-10}$  fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^a$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți  $R^d$ ;
- fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , halo, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , CN,  $NH_2$ ,  $NHOR^e$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NHR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $C(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ , și  $S(O)_2NR^eR^e$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , haloalchilul  $C_{1-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și

- (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^d$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- fiecare substituent  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , CN, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHOR^c$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NHR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$  sau  $S(O)_2NR^cR^c$ ; în care alchilul  $C_{1-4}$ , haloalchilul  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^b$  sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^c$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NHOR^g$ ,  $OR^g$ ,  $SR^g$ ,  $C(O)R^g$ ,  $C(O)NR^gR^g$ ,  $C(O)OR^g$ ,  $OC(O)R^g$ ,  $OC(O)NR^gR^g$ ,  $NHR^g$ ,  $NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)R^g$ ,  $NR^gC(O)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)OR^g$ ,  $C(=NR^g)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ ,  $S(O)R^g$ ,  $S(O)NR^gR^g$ ,  $S(O)_2R^g$ ,  $NR^gS(O)_2R^g$ ,  $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ , și  $S(O)_2NR^gR^g$ ; în care alchilul  $C_{1-4}$ , haloalchilul  $C_{1-4}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^f$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $R^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NHR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $C(=NR^o)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ ;
- fiecare  $R^g$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^g$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^p$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NHOR^r$ ,  $OR^r$ ,  $SR^r$ ,  $C(O)R^r$ ,  $C(O)NR^rR^r$ ,  $C(O)OR^r$ ,  $OC(O)R^r$ ,  $OC(O)NR^rR^r$ ,  $NHR^r$ ,  $NR^rR^r$ ,  $NR^rC(O)R^r$ ,  $NR^rC(O)NR^rR^r$ ,  $NR^rC(O)OR^r$ ,  $C(=NR^r)NR^rR^r$ ,  $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$ ,  $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$ ,  $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$ ,  $S(O)R^r$ ,  $S(O)NR^rR^r$ ,  $S(O)_2R^r$ ,  $NR^rS(O)_2R^r$ ,  $NR^rS(O)_2NR^rR^r$  și  $S(O)_2NR^rR^r$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , haloalchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^p$  sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^q$ ;
- sau orice doi substituenți  $R^a$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-6 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , halo, CN,  $OR^i$ ,  $SR^i$ ,  $NHOR^i$ ,  $C(O)R^i$ ,  $C(O)NR^iR^i$ ,  $C(O)OR^i$ ,  $OC(O)R^i$ ,  $OC(O)NR^iR^i$ ,  $NHR^i$ ,  $NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)R^i$ ,  $NR^iC(O)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)OR^i$ ,  $C(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $S(O)R^i$ ,  $S(O)NR^iR^i$ ,  $S(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ , și  $S(O)_2NR^iR^i$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heterocicloalchilul cu 4-7

- membri, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5-6 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>h</sup> sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>i</sup> selectați în mod independent dintre cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchilul cu 4-6 membri, alchenilul C<sub>2-4</sub>, alchinilul C<sub>2-4</sub>, haloalchilul C<sub>1-4</sub>, și haloalcoxi C<sub>1-4</sub> ai R<sup>i</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent; sau două grupări R<sup>h</sup> atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil C<sub>3-6</sub> sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;
- 15 sau orice doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 20 sau orice doi substituenți R<sup>e</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 25 sau orice doi substituenți R<sup>s</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 30 sau orice doi substituenți R<sup>i</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 35 sau orice doi substituenți R<sup>k</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 40 sau orice doi substituenți R<sup>o</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și
- 45 fiecare R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>r</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchilul cu 4-7 membri, alchenilul C<sub>2-4</sub>, și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup>;
- 50 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchiltio C<sub>1-6</sub>, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, și haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, fenilul, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, heterocicloalchilul cu 4-6 membri, și heteroarilul cu 5-6 membri ai R<sup>q</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R<sup>12</sup> este în mod independent alchil C<sub>1-6</sub>;
- 55 cu condiția ca atunci R<sup>7</sup> este altul decât NH<sub>2</sub>, când X<sup>8</sup> este CR<sup>8b</sup> și X<sup>7</sup> și X<sup>9</sup> sunt fiecare N; și compusul este altul decât (1R,5S,6R)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)amino)fenil)-5-(fluorometil)-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-3-amină sau (1S,5R,6S)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)amino)fenil)-5-(fluorometil)-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-3-amină.
- 60 Prezenta divulgare furnizează compuși cu formula (I'), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, în care:
- X<sup>1</sup> este N sau CR<sup>1</sup>;
- X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;
- X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;
- 55 X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;
- X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;
- X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>
- în care X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>3</sup> nu sunt toți simultan N;
- în care X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> nu sunt toți simultan N;
- 60 X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>8a</sup>;
- X<sup>8</sup> este N sau CR<sup>8b</sup>;

- X<sup>9</sup> este N sau CR<sup>8c</sup>;  
 Cy este aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5 până la 14 membri, sau heterocicloalchil cu 4 până la 10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;
- 5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>;
- 10 R<sup>7</sup> este alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, OH, ciclopropil, alchinil C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloachil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, ciclopropilul, alchinilul C<sub>2-4</sub> și alcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau substituenți OCH<sub>3</sub> și fiecare R<sup>11</sup> este selectat în mod independent dintre H și alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau OCH<sub>3</sub>;
- 15 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, în care fiecare R<sup>10</sup> este în mod independent H sau alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C<sub>1-4</sub> și în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, alchenilul C<sub>2-4</sub> și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, alchil C<sub>1-4</sub> și alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 20 sau doi substituenți R<sup>9</sup> adiacenți împreună cu atomii de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, un inel heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri sau un inel cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat, în care inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri și inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri și inelul cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent sau 1 sau 2 substituenți R<sup>a</sup> selectați în mod independent;
- 25 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>a</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>d</sup>;
- 30 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, halo, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri, fenil, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, fenilul, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri și heterocicloalchilul cu 4-10 membri ai R<sup>d</sup> sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;
- 35 fiecare substituent R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>,
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> sau S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; in care alchilul C<sub>1-4</sub>, haloalchilul C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>b</sup> sunt fiecare in plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 5 fiecare R<sup>c</sup> este selectat in mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, in care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>c</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; in care alchilul C<sub>1-4</sub>, haloalchilul C<sub>1-4</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>f</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;
- 10 fiecare R<sup>g</sup> este selectat in mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, in care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>g</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>p</sup> selectați în mod independent;
- 15 sau orice doi substituenți R<sup>a</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, in care alchilul C<sub>1-6</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchilul cu 4-7 membri, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5-6 membri, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>h</sup> sunt fiecare in plus substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>i</sup> selectați în mod independent dintre cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; sau două grupări R<sup>h</sup> atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil C<sub>3-6</sub> sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;
- 20 sau orice doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați in mod independent;
- 25 sau orice doi substituenți R<sup>e</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați in mod independent;
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- sau orice doi substituenți  $R^g$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 5 sau orice doi substituenți  $R^i$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți  $R^k$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 10 sau orice doi substituenți  $R^o$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și
- fiecare  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , și alchinil  $C_{2-4}$ , în care
- 15 alchilul  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, alchenilul  $C_{2-4}$ , și alchinilul  $C_{2-4}$  ai  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^q$ ;
- fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , halo, haloalchil  $C_{1-6}$ , alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchiltio  $C_{1-6}$ , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $NR^{12}R^{12}$ , și haloalcoxi  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , fenilul,
- 20 cicloalchilul  $C_{3-6}$ , heterocicloalchilul cu 4-6 membri, și heteroarilul cu 5-6 membri ai  $R^q$  sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-10}$  și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare  $R^{12}$  este în mod independent alchil  $C_{1-6}$ ;
- cu condiția ca atunci  $R^7$  este altul decât  $NH_2$ , când  $X^8$  este  $CR^{8b}$  și  $X^7$  și  $X^9$  sunt fiecare N; și
- 25 compusul este altul decât (1R,5S,6R)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)amino)fenil)-5-(fluorometil)-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-3-amină sau (1S,5R,6S)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)amino)fenil)-5-(fluorometil)-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-3-amină.
- În unele realizări ale compușilor cu Formula (I'), Cy este altul decât 3-amino-1-fluorometil-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-1-il. În anumite cazuri, când oricare dintre  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  sau  $R^{8c}$  este F, Cy nu este 3-amino-1-fluorometil-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-1-il. În anumite cazuri, când oricare dintre  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  sau  $R^{8c}$  este halo, Cy nu este 3-amino-1-fluorometil-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-1-il. În anumite cazuri, când  $R^7$  este F, Cy nu este 3-amino-1-fluorometil-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-1-il. În anumite cazuri, când  $R^7$  este halo, Cy nu este 3-amino-1-fluorometil-2-oxa-4-azabicyclo[4,1,0]hept-3-en-1-il.
- 35 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I'), Cy este aril  $C_{6-10}$ , substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este fenil sau naftil, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este fenil substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este fenil nesubstituit.
- 40 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I'), Cy este cicloalchil  $C_{3-10}$ , substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil sau ciclooctil, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent.
- 45 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I'), Cy este heteroaril cu 5 până la 14 membri, substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este piridi, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, pirolil, pirazolil, azolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, chinolinil, izochinolinil, naftiridinil, indolil, benzotiofenil, benzofuranil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-b]tiazolil, purinil, tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil și 1,3,4-oxadiazolil, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent.
- 50 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I'), Cy este heterocicloalchil cu 4 până la 10 membri, substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În anumite realizări, Cy este azetidil, azepanil, dihidrobenzofuranil, dihidrofuranil, dihidropiranil, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecanil, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decanil, piperidinil, piperazinil, oxopiperazinil, piranil, pirolidinil, chinuclidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinil, tropanil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il și tiomorfolino, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent. În unele realizări,
- 60

Cy este 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il substituit opțional cu 1 până la 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent. În unele realizări, Cy este 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il nesubstituit.

În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> este CR<sup>8b</sup> și X<sup>9</sup> este CR<sup>8c</sup>. In anumite cazuri, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare H.

5 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> este N și X<sup>9</sup> este N. In anumite cazuri, R<sup>8a</sup> este H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> este N și X<sup>9</sup> este CR<sup>8c</sup>. In anumite cazuri, R<sup>8a</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare H.

10 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> este CR<sup>8b</sup> și X<sup>9</sup> este N. In anumite cazuri, R<sup>8a</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare H.

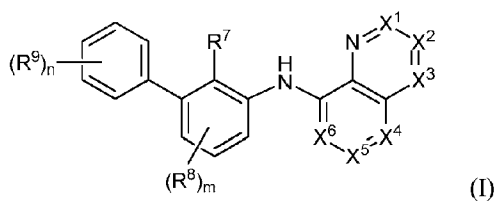
În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este N, X<sup>8</sup> este CR<sup>8b</sup> și X<sup>9</sup> este CR<sup>8c</sup>. In anumite cazuri, R<sup>8a</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este N, X<sup>8</sup> este N și X<sup>9</sup> este CR<sup>8c</sup>. In anumite cazuri, R<sup>8c</sup> este H.

15 În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup> este N, X<sup>8</sup> este CR<sup>8b</sup> și X<sup>9</sup> este N. In anumite cazuri, R<sup>8b</sup> este H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula (I), X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> și X<sup>9</sup> sunt fiecare N.

În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși cu Formula (I):



20

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia, în care:

X<sup>1</sup> este N sau CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

25 X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>

in care X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>3</sup> nu sunt toți simultan N;

30 in care X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> nu sunt toți simultan N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroeril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, in care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>;

40

R<sup>7</sup> este alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, OH, ciclopropil, alchinil C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, in care alchilul C<sub>1-4</sub>, ciclopropilul, alchinilul C<sub>2-4</sub> și alcoxi C<sub>1-4</sub> ai R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau substituenți OCH<sub>3</sub> și fiecare R<sup>11</sup> este selectat în mod independent dintre H și alchil C<sub>1-4</sub> substituiți opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau OCH<sub>3</sub>;

45

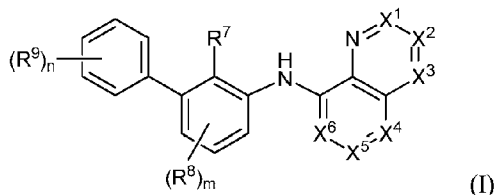
50 fiecare R<sup>8</sup> este selectat in mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, in care fiecare R<sup>10</sup> este in mod independent H sau alchil C<sub>1-4</sub> substituiți

55



- membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^g$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^p$  selectați în mod independent;
- 5 sau orice doi substituenți  $R^a$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , halo, CN,  $OR^i$ ,  $SR^i$ ,  $NHOR^i$ ,  $C(O)R^i$ ,  $C(O)NR^iR^i$ ,  $C(O)OR^i$ ,  $OC(O)R^i$ ,  $OC(O)NR^iR^i$ ,  $NHR^i$ ,  $NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)R^i$ ,  $NR^iC(O)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)OR^i$ ,  $C(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $S(O)R^i$ ,  $S(O)NR^iR^i$ ,  $S(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ , și  $S(O)_2NR^iR^i$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, arilul  $C_{6-10}$ , heteroarilul cu 5-6 membri, cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^h$  sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^i$  selectați în mod independent dintre cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , halo, alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , CN,  $NHOR^k$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NHR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $C(=NR^k)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ ; sau două grupări  $R^h$  atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil  $C_{3-6}$  sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;
- 10 sau orice doi substituenți  $R^c$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 15 sau orice doi substituenți  $R^e$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 20 sau orice doi substituenți  $R^g$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 25 sau orice doi substituenți  $R^i$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 30 sau orice doi substituenți  $R^k$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 35 sau orice doi substituenți  $R^o$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și
- 40 fiecare  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , și alchinil  $C_{2-4}$ , în care alchilul  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, alchenilul  $C_{2-4}$ , și alchinilul  $C_{2-4}$  ai  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^q$ ; fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , halo, alchil  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alchiltio  $C_{1-4}$ , fenil, heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $NR^{12}R^{12}$ , și haloalcoxi  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-4}$ , fenilul, heterocicloalchilul cu 4 până la 6 membri și heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri ai  $R^q$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , alchil  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$  și heterocicloalchil cu 4, 5, sau cu 6 membri și fiecare  $R^{12}$  este în mod independent alchil  $C_{1-6}$ ;
- 50 indicele n este un număr întreg de 1, 2, 3, 4 sau 5; și
- 55 indicele m este un număr întreg de 1, 2 sau 3.

Prezenta invenție furnizează compuși cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia, în care:

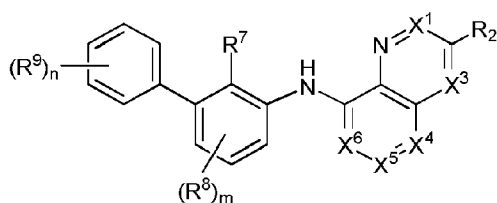
- 5 X<sup>1</sup> este N sau CR<sup>1</sup>;  
 X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;  
 X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;  
 X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;  
 X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;  
 10 X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>  
 în care X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>3</sup> nu sunt toți simultan N;  
 în care X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> nu sunt toți simultan N;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>,  
 alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu  
 15 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>,  
 (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>,  
 OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  
 NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  
 20 NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care  
 alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14  
 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>,  
 (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup>,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>;  
 R<sup>7</sup> este alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, OH, ciclopropil, alchinil C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi  
 25 C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>,  
 OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>,  
 C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>,  
 S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, în care fiecare R<sup>11</sup> este selectat în mod  
 independent dintre H și alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau OCH<sub>3</sub>;  
 30 fiecare R<sup>8</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>,  
 alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -  
 N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>,  
 NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>,  
 NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>,  
 35 S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, în care fiecare R<sup>10</sup> este în mod independent H sau alchil C<sub>1-4</sub> substituit  
 opțional cu 1 sau 2 grupuri selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C<sub>1-4</sub> și în  
 care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, alchenilul C<sub>2-4</sub> și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți  
 opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, alchil C<sub>1-4</sub> și  
 alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 40 sau doi substituenți R<sup>9</sup> adiacenți împreună cu atomii de carbon la care ei sunt atașați, formează un  
 inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, un inel heteroaril  
 fuzionat cu 5 sau cu 6 membri sau un inel cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat, în care inelul heterocicloalchil  
 fuzionat cu 5 până la 7 membri și inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri au fiecare 1-4  
 45 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul  
 heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri și  
 inelul cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>a</sup> selectați  
 în mod independent;  
 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>,  
 alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10  
 50 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și  
 (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>,  
 arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri,  
 arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și  
 (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>a</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4,  
 55 sau 5 substituenți R<sup>d</sup>;

- 5 fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , halo, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri, fenil, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, CN,  $NH_2$ ,  $NHOR^e$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NHR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $C(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ , și  $S(O)_2NR^eR^e$ , în care alchilul  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , fenilul, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri și heterocicloalchilul cu 4-10 membri ai  $R^d$  sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- 10 fiecare substituent  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , CN, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHOR^c$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NHR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$  sau  $S(O)_2NR^cR^c$ ; în care alchilul  $C_{1-4}$ , haloalchilul  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^b$  sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- 15 fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^c$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NHOR^g$ ,  $OR^g$ ,  $SR^g$ ,  $C(O)R^g$ ,  $C(O)NR^gR^g$ ,  $C(O)OR^g$ ,  $OC(O)R^g$ ,  $OC(O)NR^gR^g$ ,  $NHR^g$ ,  $NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)R^g$ ,  $NR^gC(O)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)OR^g$ ,  $C(=NR^g)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ ,  $S(O)R^g$ ,  $S(O)NR^gR^g$ ,  $S(O)_2R^g$ ,  $NR^gS(O)_2R^g$ , și  $S(O)_2NR^gR^g$ ; în care alchilul  $C_{1-4}$ , haloalchilul  $C_{1-4}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^f$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $R^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NHR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $C(=NR^o)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ ;
- 20 fiecare  $R^g$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^g$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți  $R^p$  selectați în mod independent;
- 25 sau orice doi substituenți  $R^a$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , halo, CN,  $OR^i$ ,  $SR^i$ ,  $NHOR^i$ ,  $C(O)R^i$ ,  $C(O)NR^iR^i$ ,  $C(O)OR^i$ ,  $OC(O)R^i$ ,  $OC(O)NR^iR^i$ ,  $NHR^i$ ,  $NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)R^i$ ,  $NR^iC(O)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)OR^i$ ,  $C(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $S(O)R^i$ ,  $S(O)NR^iR^i$ ,  $S(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ , și  $S(O)_2NR^iR^i$ , în care alchilul  $C_{1-6}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heterocicloalchilul cu 4-7 membri, arilul  $C_{6-10}$ , heteroarilul cu 5-6 membri, cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^h$  sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^j$  selectați în mod independent dintre cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , halo, alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , CN,  $NHOR^k$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NHR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; sau două grupări R<sup>h</sup> atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil C<sub>3-6</sub> sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2
- 5 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;  
sau doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituieată opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 10 sau doi substituenți R<sup>e</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituieată opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 15 sau orice doi substituenți R<sup>g</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituieată opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și
- 20 fiecare R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, alchenilul C<sub>2-4</sub>, și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> sunt fiecare substituieți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup>;
- 25 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alchiltio C<sub>1-4</sub>, fenil, heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, și haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, fenilul, heterocicloalchilul cu 4 până la 6 membri și heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri ai R<sup>q</sup> sunt fiecare substituieți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub> și heterocicloalchil cu 4, 5, sau cu 6 membri și fiecare R<sup>12</sup> este în mod independent alchil C<sub>1-6</sub>;
- 30 indicele n este un număr întreg de 1, 2, 3, 4 sau 5; și  
indicele m este un număr întreg de 1, 2 sau 3.

Compușii, sau sărurile acceptabile farmaceutic sau stereozomerii acestora, cum s-au descris aici sunt utili ca inhibitori ai interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1. De exemplu, compușii sau sărurile acceptabile farmaceutic sau stereozomerii acestora cum s-au descris aici pot întrerupe interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1 în calea PD-1.

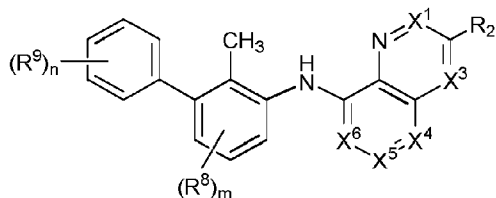
- 35 În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (II):



(II)

- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestora. În anumite realizări ale compușilor cu Formula (II), R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituieți opțional cu 1, 2, 3, sau
- 50 4 substituenți R<sup>b</sup>. Alte variabile cu Formula (II) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I) cum s-a descris aici. Într-o realizare a compușilor cu Formula (II), R<sup>7</sup> este CN sau alchil C<sub>1-4</sub> substituieț opțional cu R<sup>q</sup>. Într-o altă realizare, R<sup>7</sup> este CH<sub>3</sub> sau CN.

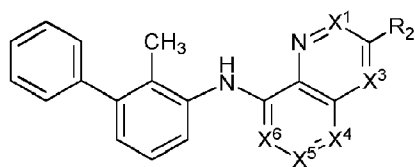
În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (III):



(III)

- 5 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora. În anumite realizări ale compuşilor cu Formula (III), R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>. Alte variabile cu Formula (III) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compuşilor cu Formula (I) cum s-a descris aici.

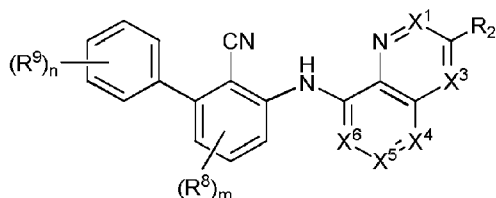
În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (IV):



(IV)

- 20 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, în care variabilele cu Formula (IV) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compuşilor cu Formula (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări ale compuşilor cu Formula (II), R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>.

În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (V):

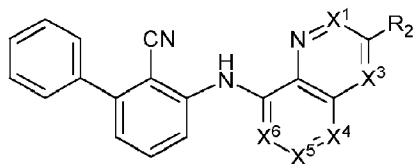


(V)

- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, în care variabilele cu Formula (V) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compuşilor cu Formula (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări ale compuşilor cu Formula (V), R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>.

În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (VI):



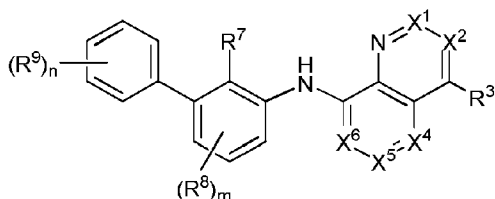
(VI)

10

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, în care variabilele cu Formula (VI) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări ale compușilor cu Formula (VI), R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>.

În unele realizări, prezenta invenție furnizează compuși având Formula (VII):

25



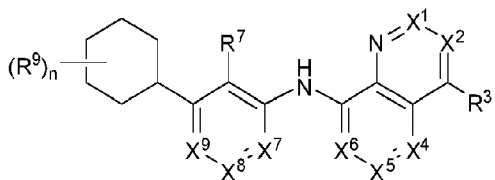
(VII)

30

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, în care variabilele cu Formula (VII) sunt cum s-au definit în Formula (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări ale compușilor cu Formula (VII), este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>.

40

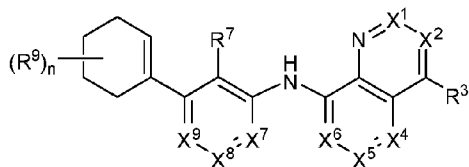
În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși având Formula (VIII):



(VIII)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestora, în care variabilele cu Formula (VIII) sunt cum s-au definit în Formula (I') sau (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I') sau (I) cum s-a descris aici. În anumite cazuri,  $R^9$  este H, n este 1,  $X^7$  este  $CR^{8a}$ ,  $X^8$  este  $CR^{8b}$  și  $X^9$  este  $CR^{8c}$ . În unele cazuri,  $X^7$ ,  $X^8$  și  $X^9$  sunt fiecare CH.

5 În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși având Formula (IX):

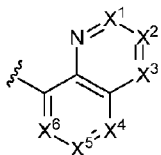


(IX)

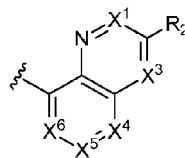
10 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestora, în care variabilele cu Formula (IX) sunt cum s-au definit în Formula (I') sau (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I') sau (I) cum s-a descris aici. În anumite cazuri,  $R^9$  este H, n este 1,  $X^7$  este  $CR^{8a}$ ,  $X^8$  este  $CR^{8b}$  și  $X^9$  este  $CR^{8c}$ . În unele cazuri,  $X^7$ ,  $X^8$  și  $X^9$  sunt fiecare CH.

În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, IV, V sau VI, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestora, radicalul

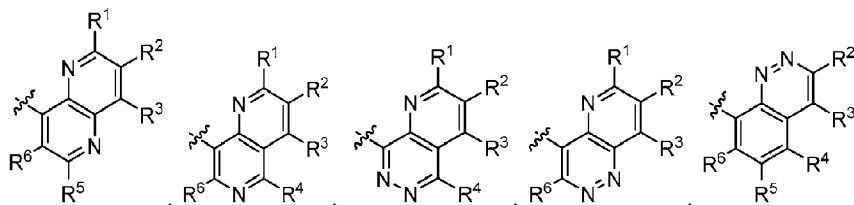
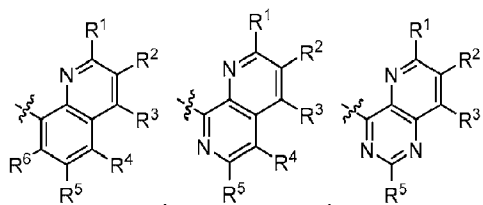
15



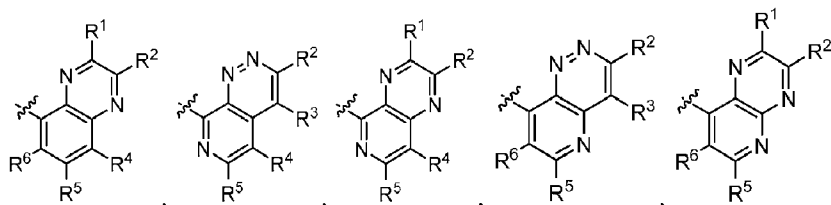
sau

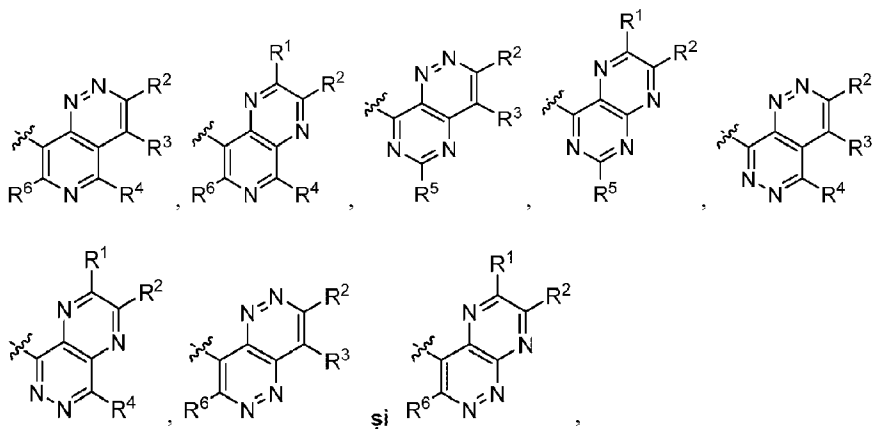


20 este selectat dintre:



25

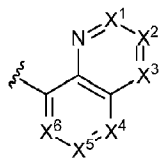




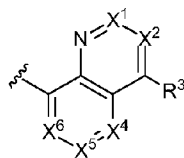
5 în care substituenții R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> sunt cum s-au definit în Formula (I'), (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I') sau (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări, la fiecare apariție, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestora, radicalul

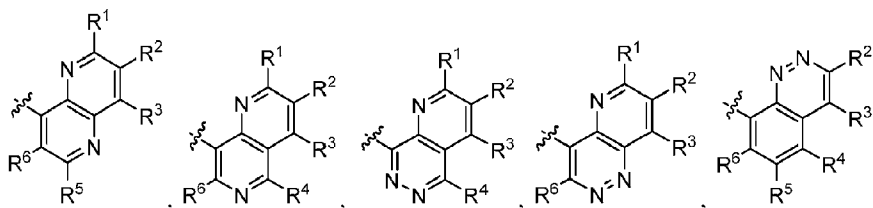
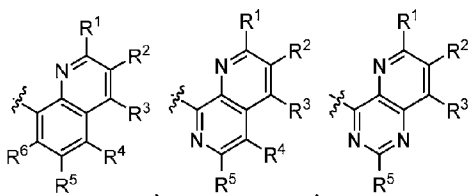
10



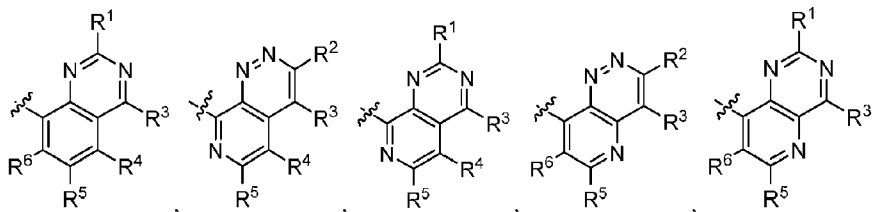
sau

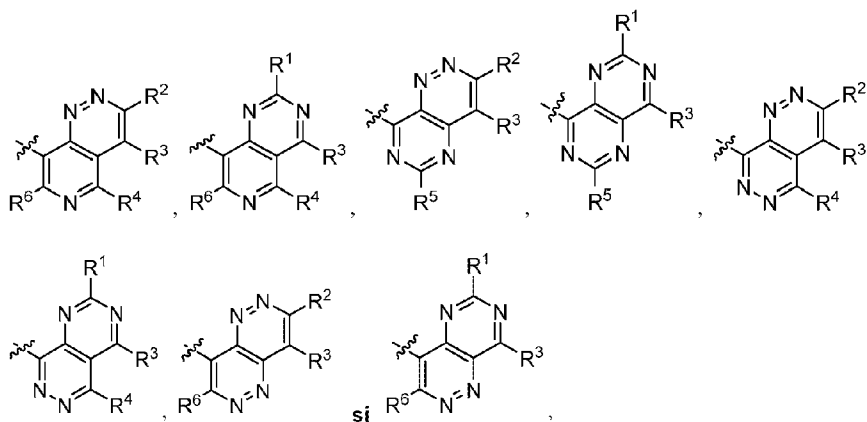


15 este selectat dintre:



20





- 5 în care substituenții R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> sunt cum s-au definit în Formula (I'), (I) sau orice realizare a compușilor cu Formula (I'), (I) cum s-a descris aici. În anumite realizări, la fiecare apariție, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> sunt fiecare H.
- În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, IV, V sau VI, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.
- 10 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, IV, V sau VI, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.
- 15 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, IV, V sau VI, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> este N, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.
- 20 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, IV, V sau VI, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> este N, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.
- 25 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este N, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.
- În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>.
- 30 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>.
- În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> este N, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>.
- 35 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este N, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup> și X<sup>5</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>.
- 40 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, VII, VIII, sau IX, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestora, X<sup>1</sup> este CR<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> este N, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele cazuri, X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt fiecare CH. Într-o realizare, X<sup>3</sup> este CR<sup>3</sup>.
- În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup>, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, CN, -N(alchil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> și halo.
- 45 În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup>, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub> și halo.
- În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup>, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, CN, -N(alchil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> și halo.
- În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup>, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub> și halo.
- 50 În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări, R<sup>2</sup> este -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.

În unele realizări, R<sup>3</sup> este -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.

5 În unele realizări, R<sup>3</sup> este H, halo sau alchil C<sub>1-6</sub>.

În unele realizări, R<sup>3</sup> este H, Cl sau OCH<sub>3</sub>.

10 În unele realizări, doi substituenți R<sup>9</sup> adiacenți pe inelul fenil luați împreună cu atomii de carbon la care ei sunt atașați formează un heterocicloalchil fuzionat cu 5, 6 sau 7 membri substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup>. În unele cazuri, heterocicloalchilul fuzionat este dioxanil fuzionat substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup>. În anumite cazuri, heterocicloalchilul fuzionat are carbon și 1 sau 2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S, în care atomul de carbon din inel este opțional oxidat pentru a forma carbonil, atomul de N din inel este opțional oxidat pentru a forma NO și atomul de S din inel este opțional oxidat pentru a forma SO sau SO<sub>2</sub>.

15 În unele realizări, indicele n este 2 și indicele m este 1.

În unele realizări, R<sup>7</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> sau CN.

În unele realizări, R<sup>7</sup> este CH<sub>3</sub> sau CN.

În unele realizări, R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare H.

20 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>2</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>b</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup> sau NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-carboxipiperidin-1-il. În alte realizări, R<sup>2</sup> este alchil C<sub>1</sub> substituit cu R<sup>9</sup>.

25 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>2</sup> este alcoxi C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>d</sup>. În anumite realizări, R<sup>d</sup> este fenil, 3-cianofenil, 3-piridil, 2-piridil, 4-piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>.

30 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>2</sup> este -OCH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. În anumite realizări, R<sup>d</sup> este fenil, 3-cianofenil, 3-piridil, 2-piridil, 4-piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>.

35 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, sau VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>3</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>b</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup> sau NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-carboxipiperidin-1-il. În alte realizări, R<sup>3</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>9</sup>.

40 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>3</sup> este alcoxi C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>d</sup>. În anumite realizări, R<sup>d</sup> este fenil, 3-cianofenil, 3-piridil, 2-piridil, 4-piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>.

45 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>3</sup> este -OCH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. În anumite realizări, R<sup>d</sup> este fenil, 3-cianofenil, 3-piridil, 2-piridil, 4-piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>.

50 În unele realizări ale compușilor cu Formula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, sau IX, R<sup>3</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-hidroxiethyl(metil)aminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (cianometil)aminometil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, benziloxi, 2-cianobenziloxi, 3-cianobenziloxi, 4-cianobenziloxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, sau 4-piridilmetoxi, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>. În anumite realizări, R<sup>3</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (3-cianobenzil)oxi, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>9</sup>.

55 În unele realizări ale compușilor cu Formula I, II, III, V, sau VII, R<sup>8</sup> este H, halo, CN, N(alchil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-6</sub> sau alcoxi C<sub>1-6</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub> și alcoxi C<sub>1-6</sub> sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>9</sup>. În unele realizări ale compușilor cu Formula I', VIII, sau IX, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, CN, N(alchil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-6</sub> și alcoxi C<sub>1-6</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub> și alcoxi C<sub>1-6</sub> sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>9</sup>.

60

În unele realizări ale compușilor cu Formula I, II, III, V sau VII, R<sup>8</sup> este H, halo, CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sau CH<sub>3</sub>. În unele realizări ale compușilor cu Formula I', VIII, sau IX, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> și R<sup>8c</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> și CH<sub>3</sub>.

5 Este apreciat în plus că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în context de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare (în timp ce realizările sunt destinate a fi combinate ca și cum ar fi scrise într-o formă dependentă de multiplicare). Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată. Astfel, este avut în vedere că, caracteristicile descrise ca realizări ale compuşilor cu Formula (I') sau (I) pot fi combinate în orice combinație adecvată.

10 În diferite locuri din prezenta descriere, anumite caracteristici ale compușilor sunt divulgate în grupuri sau în intervale. Se intenționează specific ca o astfel de divulgare să includă fiecare și fiecare combinație individuală a membrilor unor astfel de grupuri și intervale. De exemplu, termenul „alchil C<sub>1-6</sub>” este destinat specific să divulge individual (fără limitare) metil, etil, alchil C<sub>3</sub>, alchil C<sub>4</sub>, alchil C<sub>5</sub> și alchil C<sub>6</sub>.

15 Termenul „cu n membri”, unde n este un număr întreg, descrie de obicei numărul de atomi care formează inelul într-un radical unde numărul de atomi care formează inelul este n. De exemplu, piperidinilul este un exemplu al unui inel heterocicloalchil cu 6 membri, pirazolilul este un exemplu al unui inel heteroaril cu 5 membri, piridilul este un exemplu al unui inel heteroaril cu 6 membri și 1,2,3,4-tetrahidro-naftalena este un exemplu al unei grupări cicloalchil cu 10 membri.

20 În diferite locuri din prezenta descriere, pot fi descrise variabile care definesc grupări de legare divalente. Este destinat specific ca fiecare substituent de legare să includă atât formele înainte cât și înapoi ale substituentului de legare. De exemplu, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- include ambii -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- și -(CR'R'')<sub>n</sub>NR- și este destinat să divulge fiecare din formele individuale. Unde structura necesită o grupare de legare, variabilele Markush listate pentru acea grupare sunt înțelese a fi grupări de legare. De exemplu, dacă structura necesită o grupare de legare și definiția grupării Markush pentru acea variabilă listează „alchil” sau „aril” se înțelege apoi că „alchil” sau „aril” reprezintă o grupare alchilen sau respectiv o grupare arilen de legare.

25 Termenul „substituit” înseamnă că un atom sau grupare de atomi înlocuiesc formal hidrogenul ca un „substituent” atașat la altă grupare. Termenul „substituit”, dacă nu se indică altfel, se referă la orice nivel de substituție, de exemplu, mono, di, tri, tetra sau penta substituție, unde o astfel de substituție este permisă. Substituenții sunt selectați independent, și substituția poate fi la orice poziție accesibilă chimic. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat este limitată de valență. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat conduce la o moleculă stabilă chimic. Exprimarea „substituit opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit. Termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este îndepărtat și înlocuit cu un substituent. Un singur substituent divalent, de exemplu, oxo, poate înlocui doi atomi de hidrogen.

30 Termenul „C<sub>n-m</sub>” indică un interval care include obiectivele finale, în care n și m sunt întregi și indică numărul de atomi de carbon. Exemplele includ C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> și altele asemenea.

40 Termenul „alchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de hidrocarbură saturată care poate fi cu catenă liniară sau ramificată. Termenul „alchil C<sub>n-m</sub>”, se referă la o grupare alchil având n până la m atomi de carbon. O grupare alchil corespunde formal cu un alcan cu o legătură C-H înlocuită în punctul de atașare al grupării alchil cu restul compusului. În unele realizări, gruparea alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de la 1 până la 4 atomi de carbon, de la 1 până la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon. Exemplele de radicali alchili includ, dar nu se limitează la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, *terț*-butil, izobutil, *sec*-butil; omologi mai ridicați cum ar fi 2-metil-1-butil, n-pentil, 3-pentil, n-hexil, 1,2,2-trimetilpropil și altele asemenea.

45 Termenul „alchenil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată corespunzătoare unei grupări alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon. O grupare alchenil corespunde formal cu o alchenă cu o legătură C-H înlocuită în punctul de atașare al grupării alchenil cu restul compusului. Termenul „alchenil C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchenil având n până la m atomi de carbon. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon. 50 Exemple de grupări alchenil includ, dar nu se limitează la, etenil, n-propenil, izopropenil, n-butenil, *sec*-butenil și altele asemenea.

55 Termenul „alchinil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată corespunzătoare unei grupări alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon. O grupare alchinil corespunde formal cu o alchină cu o legătură C-H înlocuită în punctul de atașare al grupării alchil cu restul compusului. Termenul „alchinil C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchinil având n până la m atomi de carbon. Exemple de 60

grupări alchilic includ, dar nu se limitează la, etinil, propin-1-il, propin-2-il și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchilic conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

5 Termenul „alchilen”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de legare alchil divalentă. O grupare alchilen corespunde formal cu un alcan cu două legături C-H înlocuite în punctele de atașare ale grupării alchilen cu restul compusului. Termenul „alchilen C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchilen având n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchilen includ, dar nu se limitează la, etan-1,2-diil, propan-1,3-diil, propan-1,2-diil, butan-1,4-diil, butan-1,3-diil, butan-1,2-diil, 2-metil-propan-1,3-diil și altele asemenea.

10 Termenul „alcoxi”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-alchil, în care gruparea alchil este cum s-a definit mai sus. Termenul „alcoxi C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alcoxi, a cărei grupare alchil are n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi (de exemplu, n-propoxi și izopropoxi), t-butoxi și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

15 Termenul „alchiltio”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -S-alchil, în care gruparea alchil este cum s-a definit mai sus. Termenul „alchiltio C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchiltio, a cărei grupare alchil are n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchiltio includ metiltio, etiltio, etc. În unele realizări, gruparea alchil a grupării alchiltio are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

20 Termenul „amino”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -NH<sub>2</sub>.

Termenul „carbonil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare -C(=O)-, care poate fi de asemenea scrisă ca C(O).

25 Termenul „ciano” sau „nitril” se referă la o grupare cu formula -C≡N, care poate fi de asemenea scrisă ca -CN.

Termenii „halo” sau „halogen”, utilizați singuri sau în combinație cu alți termeni, se referă la fluoro, cloro, bromo și iodo. În unele realizări, „halo” se referă la un atom de halogen selectat dintre F, Cl, sau Br. În unele realizări, grupările halo sunt F.

30 Termenul „haloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil în care unul sau mai mulți din atomii de hidrogen au fost înlocuiți cu un atom de halogen. Termenul „haloalchil C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchil C<sub>n-m</sub> având n până la m atomi de carbon și de la cel puțin unul până la {2(n până la m)+1} atomi de halogen, care pot fi aceiași sau diferiți. În unele realizări, atomii de halogeni sunt atomi de fluor. În unele realizări, gruparea haloalchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemple de grupări haloalchil includ CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> și altele asemenea. În unele realizări, gruparea haloalchil este o grupare fluoroalchil.

35 Termenul „haloalcoxi”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-haloalchil, în care gruparea haloalchil este cum s-a definit mai sus. Termenul „haloalcoxi C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare haloalcoxi, a cărei grupare haloalchil are n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări haloalcoxi includ trifluorometoxi și altele asemenea. În unele realizări, gruparea haloalcoxi are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

40 Termenul „oxo” se referă la un atom de oxigen ca substituent divalent, formând o grupare carbonil când este atașat la carbon, sau este atașat la un heteroatom formând o grupare sulfoxid sau sulfonă, sau o grupare N-oxid. În unele realizări, grupările heterociclice pot fi substituite opțional cu 1 sau 2 substituenți oxo (=O).

45 Termenul „sulfido” se referă la un atom de sulf ca substituent divalent, formând o grupare tiocarbonil (C=S) când este atașat la carbon.

50 Termenul „aromatic” se referă la un carbociclu sau heterociclu având unul sau mai multe inele polinesaturate având caracter aromatic (*adică*, având (4n + 2) electroni delocalizați π (pi) unde n este un număr întreg).

55 Termenul „aril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură aromatică, care poate fi monociclică sau policiclică (de exemplu, având 2 inele fuzionate). Termenul „aril C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare aril având de la n până la m atomi în inelul de carbon. Grupările aril includ, de exemplu, fenil, naftil, indanil, indenil și altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la aproximativ 10 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 6 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este fenil. În unele realizări, gruparea aril este naftil.

60 Termenul „heteroaril” sau „heteroaromatic”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un heterociclu aromatic monociclic sau policiclic având cel puțin un membru heteroatom în inel selectat dintre sulf, oxigen și azot. În unele realizări, inelul heteroaril are 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele

realizări, orice N care formează un inel într-un radical heteroaril poate fi un N-oxid. În unele realizări, heteroarilul are 5-14 atomi în inel incluzând atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul are 5-10 atomi în inel incluzând atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul are 5-6 atomi în inel și 1 sau 2 membri heteroatomi în inel selectați independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul este un inel heteroaril cu cinci membri sau șase membri. În alte realizări, heteroarilul este un inel heteroaril fuzionat cu opt membri, nouă membri sau zece membri. Exemple de grupări heteroaril includ, dar nu se limitează la, piridinil (piridil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirolil, pirazolil, azolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, chinolinil, izochinolinil, naftiridinil (incluzând 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- și 2,6-naftiridină), indolil, benzotiofenil, benzofuranil, benzioxazolil, imidazo[1,2-*b*]tiazolil, purinil, și altele asemenea.

Un inel heteroaril cu cinci membri este o grupare heteroaril având cinci atomi în inel din care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2 sau 3) atomi din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O și S. Exemple de heteroarili în inel cu cinci membri includ tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil și 1,3,4-oxadiazolil.

Un inel heteroaril cu șase membri este o grupare heteroaril având șase atomi în inel din care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2 sau 3) atomi în inel sunt selectați în mod independent dintre N, O și S. Exemple de heteroarili în inel cu șase membri sunt piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil și piridazinil.

Termenul „cicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un sistem inelar de hidrocarburi nearomate (monociclic, biciclic sau policiclic), incluzând grupări alchil și alchenil ciclizate. Termenul „cicloalchil C<sub>n-m</sub>” se referă la un cicloalchil care are n până la m atomi de carbon membri în inel. Grupările cicloalchil pot include grupări și spirocicluri mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate). Grupările cicloalchil pot avea 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon care formează inelul (C<sub>3-7</sub>). În unele realizări, gruparea cicloalchil are 3 până la 6 membri în inel, 3 până la 5 membri în inel, sau 3 până la 4 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C<sub>3-6</sub>. Atomii de carbon care formează inelul unei grupări cicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido. Grupările cicloalchil includ de asemenea cicloalchilidene. În unele realizări, cicloalchilul este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. De asemenea incluși în definiția cicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*adică*, având o legătură în comun cu) la inelul cicloalchil, de exemplu, derivați benzo sau tienil de ciclopentan, ciclohexan și altele asemenea. O grupare cicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic fuzionat. Exemple de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, biciclo[1,1,1]pentanil, biciclo[2,1,1]hexanil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea cicloalchil este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Termenul „heterocicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un inel nearomatic sau sistem inelar, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilene ca parte a structurii inelului, care are cel puțin un membru heteroatom al inelului selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen și fosfor, și care are 4-10 membri în inel, 4-7 membri în inel, sau 4-6 membri în inel. Incluse în termenul „heterocicloalchil” sunt grupările heterocicloalchil monociclice cu 4, 5, 6 și 7 membri. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme inelare mono sau biciclice (*de exemplu*, având două inele fuzionate sau legate în punte). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică având 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. Atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido sau alte legături oxidate (*de exemplu*, C(O), S(O), C(S) sau S(O)<sub>2</sub>, N-oxid *etc.*) sau un atom de azot poate fi cuaternizat. Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată printr-un atom de carbon care formează inelul sau printr-un heteroatom care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături duble. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*adică*, având o legătură în comun cu) la inelul heterocicloalchil, *de exemplu*, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină,

azepină, etc. O grupare heterocicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic fuzionat. Exemple de grupări heterocicloalchil includ azetidina, azepanil, dihidrobenzofuranil, dihidrofuranyl, dihidropiranyl, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecanil, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decanil, piperidinil, piperazinil, oxopiperazinil, piranyl, pirolidinil, chinuclidinil, tetrahidrofuranyl, tetrahidropiranyl, 1,2,3,4-tetrahidrochinolinil, tropanil, și tiomorfolino.

Termenul „arilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare aril-(alchilen)- unde aril și alchilen sunt cum s-au definit aici. Un exemplu de grupare arilalchil este benzilul.

Termenul „heteroarilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare heteroaril-(alchilen)-, unde heteroaril și alchilen sunt cum s-au definit aici. Un exemplu de grupare heteroarilalchil este piridilmetilul.

Termenul „cicloalchilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cicloalchil-(alchilen)-, unde cicloalchil și alchilen sunt cum s-au definit aici. Un exemplu de grupare cicloalchilalchil este ciclopropilmetilul.

Termenul „heterocicloalchilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare heterocicloalchil-(alchilen)-, unde heterocicloalchil și alchilen sunt cum s-au definit aici. Un exemplu de grupare heterocicloalchilalchil este azetidilmetilul.

În anumite locuri, definițiile sau realizările se referă la inele specifice (*de exemplu*, un inel azetidină, un inel piridină, etc.). Dacă nu se indică altfel, aceste inele pot fi atașate la orice membru al inelului cu condiția ca atunci valența atomului să nu fie depășită. De exemplu, un inel azetidină poate fi atașat la orice poziție a inelului, în timp ce un inel azetidină-3-il este atașat la a 3-a poziție.

Compușii descriși aici pot fi asimetrici (*de exemplu*, având unul sau mai mulți stereocetri). Toți stereoisomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt intenționați, dacă nu se indică altfel. Compușii prezentei invenții care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme active optic sau racemice. Metodele de cum se prepară formele active optic din materii prime inactive optic sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluția amestecurilor racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Mulți izomeri geometrici de olefine, legături duble C=N și altele asemenea pot fi de asemenea prezente în compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt avuți în vedere în prezenta invenție. Izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor din prezenta invenție sunt descriși și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate.

Rezoluția amestecurilor racemice ale compușilor poate fi efectuată prin oricare din numeroasele metode cunoscute în domeniu. O metodă include recristalizarea fracțională utilizând un acid de rezolvare chirală care este un acid organic activ optic, care formează sare. Agenții de rezolvare adecvați pentru metodele de recristalizare fracțională sunt, *de exemplu*, acizi activi optic, cum ar fi formele D și L ale acidului tartric, acidului diacetiltartric, acidului dibenzoiltartric, acidului mandelic, acidului malic, acidului lactic sau diferiți acizi camforsulfonici activi optic cum ar fi acidul β-camforsulfonic. Alți agenți de rezolvare adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională includ formele stereoisomerice pure de α-metilbenzilamină (*de exemplu*, formele S și R, sau formele diastereomerice pure), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, N-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan și altele asemenea.

Rezoluția amestecurilor racemice poate fi de asemenea efectuată prin eluare pe o coloană ambalată cu un agent de rezolvare activ optic (*de exemplu*, dinitrobenzoilfenilglicină). Compoziția adecvată a solventului de eluare poate fi determinată de către o persoană calificată în domeniu.

În unele realizări, compușii invenției au configurație (R). În alte realizări, compușii au configurație (S). În compușii cu mai mult de un centru chiral, fiecare din centrii chirali din compus poate fi în mod independent (R) sau (S), dacă nu se indică altfel.

Compușii invenției includ de asemenea forme tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei singure legături cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migrația concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeași formulă empirică și sarcină totală. Exemple de tautomeri prototropici includ perechi cetonă - enol, perechi amidă - acid imidic, perechi lactam - lactim, perechi enamina - imină, și forme inelare unde un proton poate ocupa două sau mai multe poziții ale unui sistem heterociclic, *de exemplu*, 1H- și 3H-imidazol, 1H-, 2H- și 4H- 1,2,4-triazol, 1H- și 2H- izoindol și 1H- și 2H-pirazol. Formele tautomerice pot fi în echilibru sau blocate steric într-o formă printr-o substituție adecvată.

Compușii invenției pot include de asemenea toți izotopii atomilor care apar în compușii intermediari sau finali. Izotopii includ acei atomi având același număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritium și deuteriu. Unul sau mai mulți atomi

constituenți ai compușilor invenției poate fi înlocuit sau substituit cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau nenaturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus din prezenta divulgare poate fi înlocuit sau substituit cu deuteriu. În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 sau 12 atomi de deuteriu. Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu.

Termenul „compus”, așa cum s-a utilizat în acest document se înțelege că include toți stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii și izotopii structurilor reprezentate. Termenul este de asemenea înțeles că se referă la compușii invenției, indiferent de cum sunt ei preparați, de exemplu, sintetic, prin procedee biologice (de exemplu, metabolism sau conversie de enzimă), sau o combinație a acestora.

Toți compușii, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi găsiți împreună cu alte substanțe cum ar fi apă și solvenți (*de exemplu*, hidrați și solvați) sau pot fi izolați. Când sunt în stare solidă, compușii descriși aici și sărurile acestora pot avea loc în diferite forme și pot, *de exemplu*, lua formă de solvați, incluzând hidrații. Compușii pot fi în orice formă de stare solidă, cum ar fi o polimorfă sau un solvat, astfel că în afară de cazul când se indică clar altfel, referința în specificație la compușii și sărurile acestora ar trebui să fie înțeleasă ca cuprinzând orice formă a stării solide a compusului.

În unele realizări, compușii invenției, sau sărurile acestora, sunt substanțial izolați. Prin „substanțial izolat” se înțelege că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, *de exemplu*, o compoziție îmbogățită în compușii invenției. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compușilor invenției, sau sarea acestora.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau alte probleme sau complicații, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Expresiile „temperatură ambientă” și „temperatura camerei”, așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, *de exemplu*, o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura camerei în care este efectuată reacția, *de exemplu*, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Prezenta invenție include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent în forma sa de sare. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la, săruri acidice minerale sau organice de resturi bazice cum ar fi amine; săruri alcaline sau organice de resturi acide cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ săruri netoxice ale compusului părinte formate, *de exemplu*, din acizi netoxici anorganici sau organici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție pot fi sintetizate din compusul părinte care conține un radical bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor fără acid sau bază a acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică de bază adecvată sau acid în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două; în general, este preferat mediul neapós ca eterul, acetatul de etil, alcoolii (*de exemplu*, metanol, etanol, izopropanol sau butanol) sau acetonitrilul (MeCN). Liste de săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge și colab., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 și în Stahl și colab., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). În unele realizări, compușii descriși aici includ formele N-oxide.

## II. Sinteză

Compușii invenției, incluzând sărurile acestora, pot fi preparați utilizând tehnicile cunoscute de sinteză organică și pot fi sintetizați în conformitate cu oricare din numeroasele căi sintetice posibile, cum ar fi cele din Schemele de mai jos.

Reacțiile pentru prepararea compușilor invenției pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nereactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacțiile, de exemplu, temperaturi care pot varia de la

temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului. O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent sau un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa particulară de reacție, solvenții adecvați pentru o etapă particulară de reacție pot fi selectați de către specialistul calificat.

5 Prepararea compușilor invenției pot implica protecția și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea de protecție și deprotejare, și selecția grupărilor de protecție adecvate, pot fi cu ușurință determinate de către o persoană calificată în domeniu. Grupările de protecție chimică sunt descrise, *de exemplu*, în Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith și colab., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, a 6-a ed. (Wiley, 2007); Petrusson și colab., „Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry”, J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; și Wuts și colab., Protective Groups in Organic Synthesis, ed. a 4-a, (Wiley, 2006).

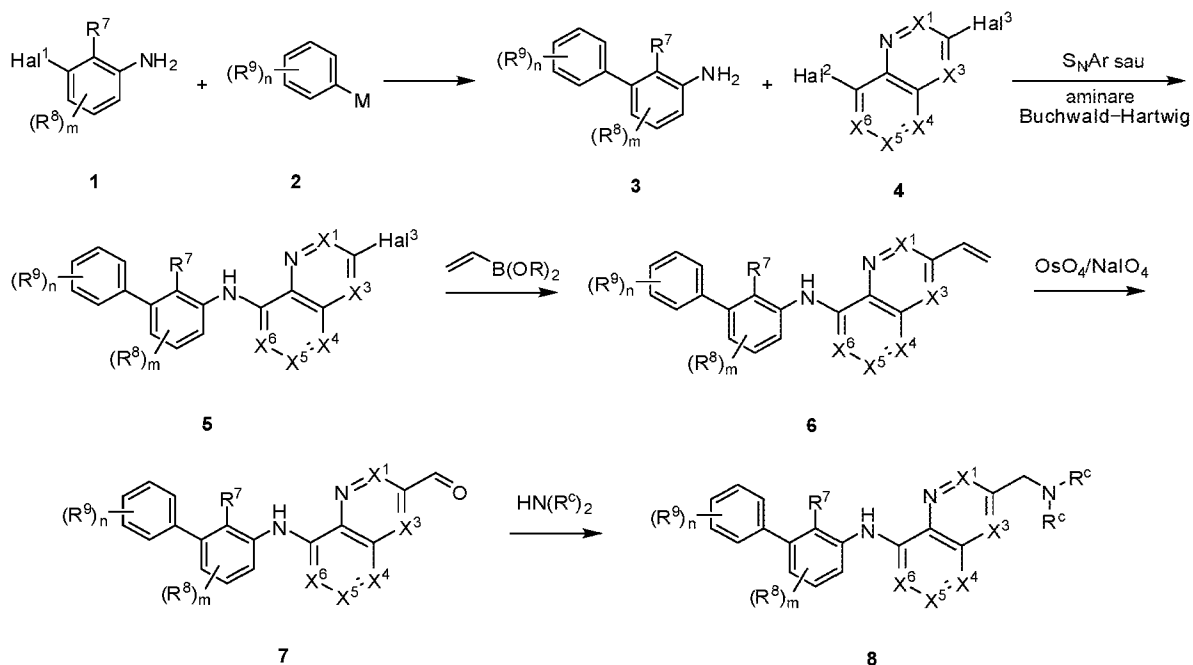
10 Reacțiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (*de exemplu*,  $^1\text{H}$  sau  $^{13}\text{C}$ ), spectroscopia cu infraroșii, spectrofotometria (*de exemplu*, UV-vizibile), spectrometria de masă sau prin metode cromatografice cum ar fi cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografia în strat subțire (TLC).

15 Schemele de mai jos furnizează ghidarea generală în legătură cu prepararea compușilor invenției. O persoană calificată în domeniu ar înțelege că preparările prezentate în Scheme pot fi modificate sau optimizate utilizând cunoștințe generale de chimie organică pentru a prepara diferiții compuși ai invenției.

20 Compușii invenției cu formula **8** pot fi sintetizați utilizând un procedeu prezentat în **Schema 1**. În **Schema 1**, o amină aromatică adecvată substituită ( $\text{Hal}^1$ ) halo **1** poate reacționa cu un reactiv adecvat de cuplare **2** (unde M este, *de exemplu*,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ) pentru a produce compusul **3** în condiții de reacție standard de cuplare încrucișată catalizată a metalului (cum ar fi reacția de cuplare Suzuki, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat)). Apoi amina aromatică **3** poate reacționa selectiv cu gruparea halo ( $\text{Hal}^2$ ) a compusului **4** în condiții  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  adecvate (cum ar fi catalizat cu acid, *de exemplu*, în prezența HCl; sau necatalizat) sau în condiții de reacție de cuplare standard (cum ar fi aminarea Buchwald-Hartwig, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, metansulfonat de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triazopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază carbonat sau butoxid)) formând compusul

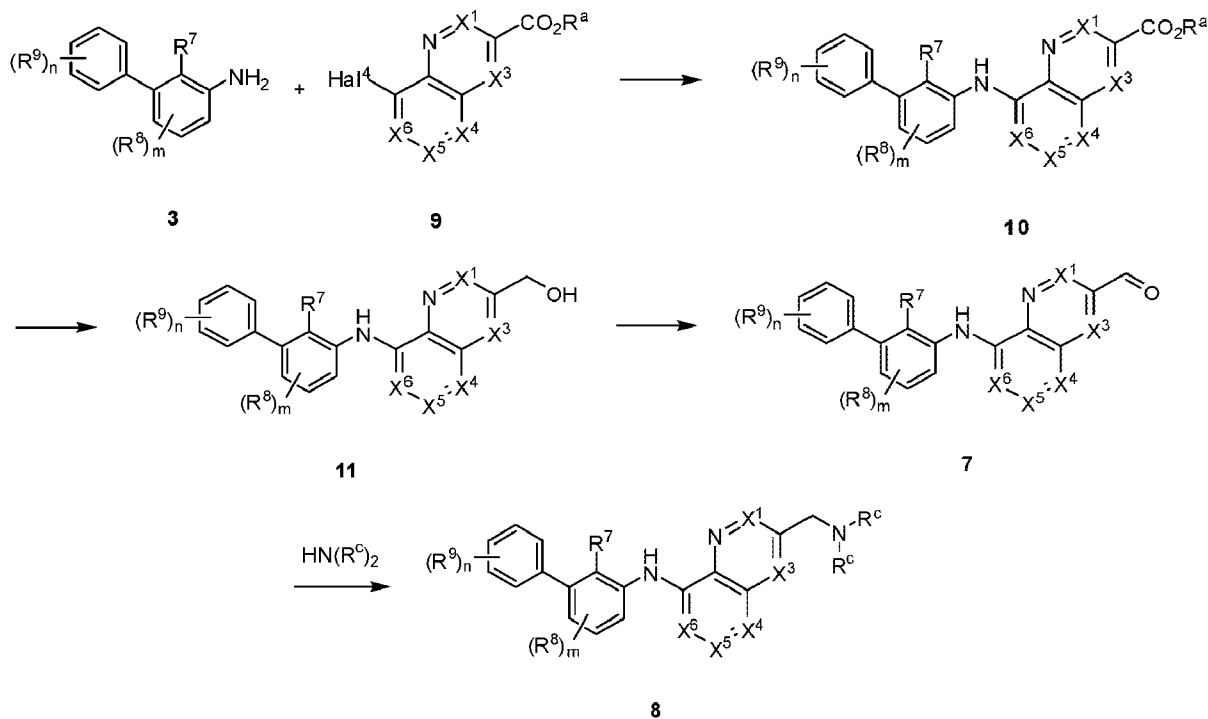
35 5. Compusul cu formula **6** poate fi sintetizat prin cuplarea grupării halo ( $\text{Hal}^3$ ) a **5** cu un reactiv vinil (*de exemplu*, ester pinacol al acidului vinil boronic) în condiții de reacție de cuplare standard (cum ar fi reacția de cuplare Suzuki, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat)). Gruparea vinil din compusul **6** poate fi clivată oxidativ pentru a da

40 o aldehydă cu formula **7** în prezența reactivilor adecvați cum ar fi, dar fără a se limita la,  $\text{OsO}_4$  și  $\text{NaIO}_4$ . Apoi compușii cu formula **8** pot fi obținuți printr-o aminare reductivă între compusul cu Formula **7** și amina  $\text{HN}(\text{R}^c)_2$  într-un solvent adecvat cum ar fi THF sau DCM utilizând un agent reducător cum ar fi, dar fără a se limita la, triacetoxiborohidruură de sodiu, opțional în prezența unei baze cum ar fi DIPEA.



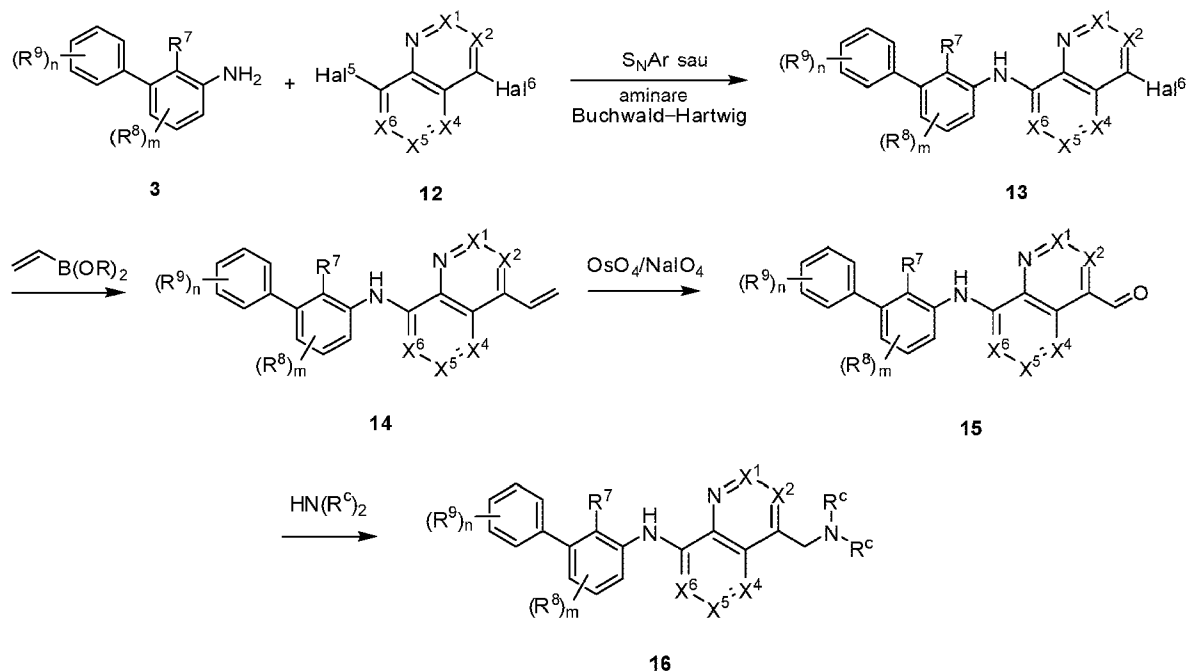
**Schema 1**

Compușii invenției cu formula **8** pot fi sintetizați alternativ utilizând un procedeu prezentat în **Schema 2**. Amina aromatică **3** poate reacționa cu (Hal<sup>4</sup>) halo cu formula **9** în condiții de reacție de cuplare standard (cum ar fi aminarea Buchwald-Hartwig, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, metansulfonat de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triazopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază carbonat sau butoxid)). Reducerea ulterioară a grupării acidului carboxilic în compusul **10** poate da un alcool cu formula **11** utilizând un agent reducător adecvat cum ar fi, dar fără a se limita la, hidrură de litiu aluminiu. Unitatea de alcool în compusul **11** poate fi oxidată pentru a da aldehida **7** cu un oxidant adecvat cum ar fi, dar fără a se limita la, periodinan Dess-Martin. Apoi compușii cu formula **8** pot fi obținuți din compusul **7** utilizând condiții similare așa cum se arată în **Schema 1**.



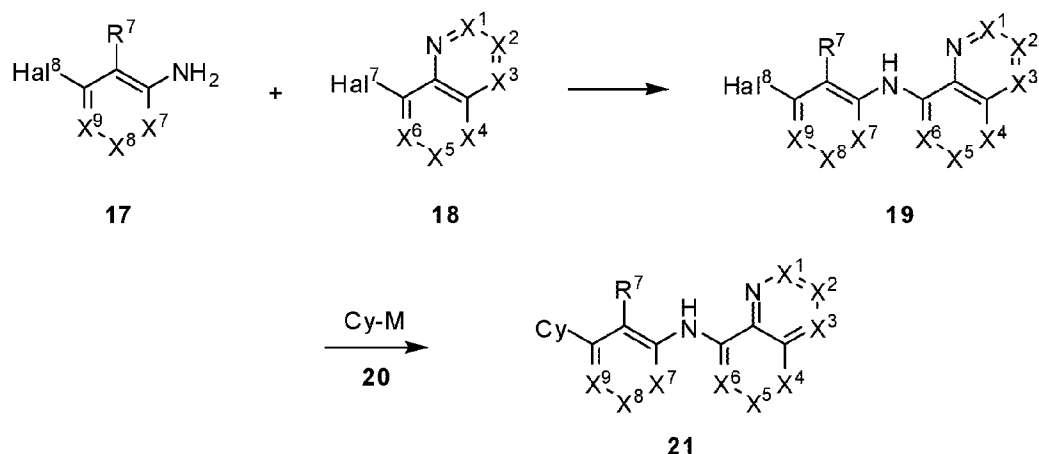
Schema 2

- Compușii invenției cu formula 16 pot fi sintetizați utilizând un procedeu prezentat în Schema 3. In Schema 3, amina aromatică 3 poate reacționa selectiv cu gruparea halo (Hal<sup>5</sup>) a compusului 12 în condiții S<sub>N</sub>Ar adecvate (catalizator acid, *de exemplu*, în prezența HCl; sau necatalizat) sau în condiții de reacție de cuplare standard (cum ar fi aminarea Buchwald-Hartwig, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, metansulfonat de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)) și o bază (*de exemplu*, o bază carbonat sau butoxid)) pentru a da compusul 13. Compusul cu formula 14 poate fi sintetizat prin cuplarea grupării halo (Hal<sup>6</sup>) a 13 cu un reactiv vinil (*de exemplu*, ester pinacol al acidului vinil boronic) în condiții de reacție de cuplare standard (cum ar fi reacția de cuplare Suzuki, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat)). Gruparea vinil în compusul 14 poate fi clivată oxidativ pentru a da o aldehydă cu formula 15 în prezența reactivilor adecvați cum ar fi, dar fără a se limita la, OsO<sub>4</sub> și NaIO<sub>4</sub>. Apoi compușii cu formula 16 pot fi obținuți printr-o aminare reductivă între compusul cu Formula 15 și amina HN(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub> într-un solvent corespunzător cum ar fi THF sau DCM utilizand un agent reducător cum ar fi, dar fără a se limita la, triacetoxiborohidruură de sodiu, opțional în prezența unei baze cum ar fi DIPEA.



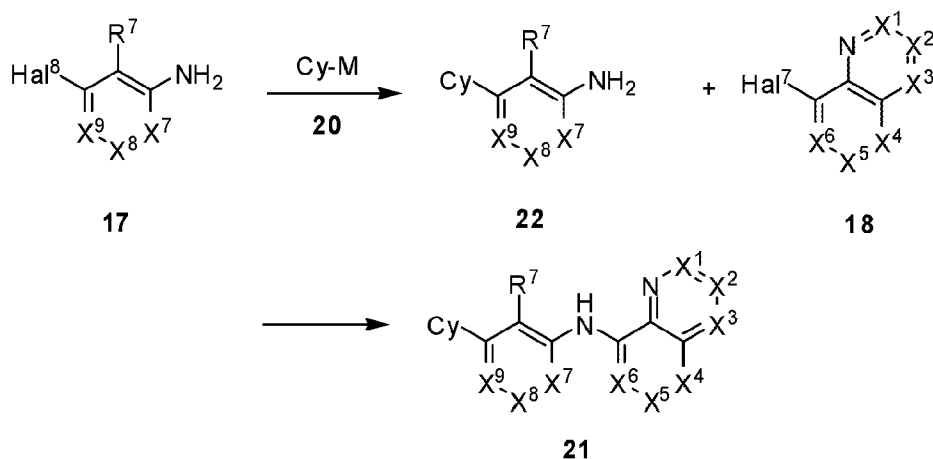
Schema 3

Compușii cu formula **21** pot fi preparați utilizând proceduri cum s-au evidențiat în Schema **4**. Aminele aromatice cu formula **17** pot reacționa selectiv cu gruparea halo ( $\text{Hal}^7$ ) a compusului **18** sub condiții  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  adecvate (catalizator acid, *de exemplu*, în prezența  $\text{HCl}$ ; sau necatalizat) sau în condiții de reacție de cuplare adecvate (cum ar fi aminarea Buchwald-Hartwig, *de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu (*de exemplu*, metansulfonat de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)) și a unei baze (*de exemplu*, o bază carbonat sau butoxid)) pentru a da compușii cu formula **19**. Halogenura ( $\text{Hal}^8$ ) din compușii Formulei **19** poate fi cuplată la compușii cu formula **20**, în care M este un acid boronic, ester boronic sau un metal substituit adecvat [de exemplu, M este  $\text{B(SAU)}_2$ ,  $\text{Sn(Alchil)}_4$ , sau  $\text{Zn-Hal}$ ], în condiții de cuplare Suzuki (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate) sau în condiții de cuplare Stille (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu), sau în condiții de cuplare Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu) pentru a da derivați cu formula **21**. Alternativ, compusul cu Formula **20** poate fi o amină ciclică (unde M este H și atașat la un azot al aminei în inelul Cy) și cuplarea halogenurii aril a Formulei **19** cu amina ciclică a Formulei **18** poate fi efectuată în condiții de aminare Buchwald-Hartwig adecvate (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze cum ar fi terț-butoxid de sodiu).



Schema 4

- Alternativ, compușii cu Formula **21** pot fi preparați utilizând secvențele de reacție cum s-au evidențiat în Schema 5. Cuplearea halogenurilor aromatice cu Formula **17** cu compușii Formulei **20** poate fi obținută utilizând condiții similare cu cele descrise în Schema 4 (de exemplu condițiile utilizate pentru cuplarea compușilor Formulei **19** cu compușii Formulei **20**) pentru a da aminele aromatice ale Formulei **22**, care pot reacționa cu gruparea halo ( $\text{Hal}^7$ ) a compușilor Formulei **18** în condiții  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  adecvate sau în condiții de reacție de cuplare selectivă adecvate cum s-a descris în Schema 4 pentru a da compușii Formulei **21**.



Schema 5

### 10 III. Utilizarea compușilor

Compușii din prezenta divulgare pot inhiba activitatea de interacțiune proteină/proteină PD-1/PD-L1 și, astfel, sunt utili în tratarea bolilor și tulburărilor asociate cu activitatea PD-1 și a bolilor și tulburărilor asociate cu PD-L1 incluzând interacțiunea sa cu alte proteine cum ar fi PD-1 și B7-1 (CD80). În anumite realizări, compușii din prezenta divulgare, sau sărurile acceptabile farmaceutic sau stereozomerii acestora, sunt utili pentru administrare terapeutică pentru a spori imunitatea la cancer sau infecție cronică, incluzând sporirea răspunsului la vaccinare. În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1. Metoda include administrarea la un individ sau la un pacient a unui compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, sau a unui compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui stereozomer al acestuia. Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați singuri, în combinație cu alți agenți sau terapii sau ca un adjuvant sau neoadjuvant pentru tratamentul bolilor sau tulburărilor, incluzând cancerul sau bolile infecțioase. Pentru utilizările descrise aici, poate fi utilizat oricare dintre compușii divulgării, incluzând oricare din realizările acestora.

Compușii prezentei divulgări inhibă interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1, conducând la blocarea căii PD-1. Blocarea PD-1 poate spori răspunsul imun la celulele canceroase și bolile infecțioase la mamifere, incluzând oamenii. În unele realizări, prezenta divulgare furnizează tratamentul unui individ sau unui pacient *in vivo* utilizând un compus cu Formula (I') sau (I) sau o sare sau stereozomer al acestuia astfel încât creșterea tumorii canceroase este inhibată. Un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, sau un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare sau stereozomer al acestuia, poate fi utilizat pentru a inhiba creșterea tumorii canceroase. Alternativ, un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, sau un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare sau stereozomer al acestuia, poate fi utilizat în conjuncție cu alți agenți sau tratamente standard ale cancerului, cum s-a descris mai jos. Într-o realizare, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea creșterii celulelor tumorale *in vitro*. Metoda include punerea în contact a celulelor tumorale *in vitro* cu un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, sau cu un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau cu o sare sau stereozomer al acestuia. Într-o altă realizare, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea creșterii celulelor tumorale la un individ sau pacient. Metoda include administrarea la individul sau pacientul care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre

formule cum s-a descris aici, sau dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare sau un stereoisomer al acestuia.

În unele realizări, sunt furnizați aici este compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea cancerului. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau dintr-o sare a acestuia. Exemplele de cancer le includ pe cele a căror creștere poate fi inhibată utilizând compuși din divulgare și cancerelor care de obicei răspund la imunoterapie.

Exemple de cancer care sunt tratabile utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, cancer osos, cancer pancreatic, cancer la piele, cancer de cap sau gât, melanom malign cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer la regiunea anală, cancer la stomac, cancer testicular, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometru, cancer endometrial, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boală Hodgkin, limfom non-Hodgkin, cancer de esofag, cancer de intestin subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer de glandă tiroidă, cancer de glandă paratiroidă, cancer de glandă suprarenală, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer la penis, leucemii cronice sau acute incluzând leucemie mieloidă acută, leucemie mieloidă cronică, leucemie limfoblastică acută, leucemie limfocitară cronică, tumori solide din copilărie, limfom limfocitic, cancer de vezică, cancer al rinichiului sau uretrei, carcinom de pelvis renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfom CNS primar, angiogeneză tumorală, tumoarea axului spinal, gliom de stem cerebral, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoid, cancer al celulei scuamoase, limfom al celulei T, cancer induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, și combinații ale cancerelor menționate. Compușii din prezenta divulgare sunt de asemenea utili pentru tratamentul cancerelor metastatice, în special cancerelor metastatice care exprimă PD-L1.

În unele realizări, cancerelor tratabile cu compuși din prezenta divulgare includ melanom (de exemplu, melanom malign metastatic), cancer renal (de exemplu carcinom celular clar), cancer la prostată (de exemplu adenocarcinom de prostată refractar la hormon), cancer la sân, cancer la colon și cancer pulmonar (de exemplu cancer pulmonar nonmicrocelular). Suplimentar, divulgarea include malignități refractare sau recurente a căror creștere poate fi inhibată utilizând compușii din divulgare.

În unele realizări, cancerelor care sunt tratabile utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, tumori solide (de exemplu, cancer la prostată, cancer la colon, cancer la esofag, cancer endometrial, cancer ovarian, cancer uterin, cancer renal, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer gastric, cancer la sân, cancer pulmonar, cancer de cap și gât, cancer la tiroidă, glioblastom, sarcom, cancer la vezică, etc.), cancer hematologice (de exemplu, limfom, leucemie cum ar fi leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mielogenă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom non-Hodgkin (incluzând NHL recidivat sau refractar și folicular recurent), limfom Hodgkin sau mielom multiplu) și combinații ale cancerelor menționate.

Blocarea căii PD-1 cu compuși din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilizată pentru tratarea infecțiilor cum ar fi virale, cu bacterii, fungi și infecțiilor parazite. Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor cum ar fi infecțiile virale. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, dintr-o sare a acestuia. Exemple de virusuri care cauzează infecții tratabile prin metodele din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, virusul imunodeficienței umane, virusul papilomului uman, gripă, virusurile de hepatită A, B, C sau D, adenovirusul, poxvirusul, virusurile herpes simplex, citomegalovirusul uman, virusul sindromului respirator acut sever, virusul ebola, și virusurile de pojar. În unele realizări, virusurile care cauzează infecții tratabile cu compuși și compoziții din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, hepatită (A, B, sau C), virusul herpesului (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, și CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus gripal, flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sinctial respirator, virusul oreionului, rotavirus, virusul pojarului, virusul rubeolei, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus dengue, papilomavirus, virus moluscum, poliovirus, virusul rabiei, virus JC și virusul encefalitei arbovirale.

Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări

și descris aici, sau dintr-o sare a acestuia. Exemple nelimitative de bacterii patogene care cauzează infecții tratabile prin metodele din divulgare includ clamidia, bacteria rickettsială, micobacterii, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difterie, salmonela, bacili, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciumă, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor fungice. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formulele cum s-a descris aici, dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau dintr-o sare a acestuia. Exemple nelimitative de fungi patogeni care cauzează infecții tratabile prin metodele din divulgare includ Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum.

Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor parazite. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formulele cum s-a descris aici, dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau dintr-o sare a acestuia. Exemple nelimitative de paraziți patogeni care cauzează infecții tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Tripanosoma brucei, Tripanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, și Nippostrongylus brasiliensis.

Termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porcine, vite, oi, cai, sau primare, și cel mai preferabil oameni.

Exprimarea „cantitate eficientă terapeutic” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal într-un țesut, sistem, animal, individ sau om care este urmărit de un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratare” sau „tratament” se referă la una sau mai multe dintre (1) inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*, oprirea dezvoltării în continuare a patologiei și/sau simptomatologiei); și (2) ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

În unele realizări, compușii invenției sunt utili în prevenirea sau reducerea riscului de a dezvolta oricare dintre bolile referite aici; de exemplu, prevenirea sau reducerea riscului de a dezvolta o boală, afecțiune sau tulburare la un individ care poate fi predispus la boală, afecțiune sau tulburare dar nu experimentează încă sau nu afișează patologia sau simptomatologia bolii.

#### **Terapii combinate**

Creșterea celulei canceroase și supraviețuirea pot fi impactate de multiple căi de semnalizare. Astfel, este util să se combine diferiți inhibitori de enzimă/proteină/receptor, care prezintă diferite preferințe în țintele cărora ei le modulează activitățile, pentru a trata astfel de afecțiuni. Țintirea a mai mult de o cale de semnalizare (sau a mai mult de o moleculă biologică implicată într-o cale de semnalizare dată) poate reduce probabilitatea de rezistență la medicament care apare într-o populație celulară, și/sau reduce toxicitatea tratamentului.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzimă/proteină/receptor pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul sau infecțiile. Exemple de cancer includ tumori solide și tumori lichide, cum ar fi cancerul de sânge. Exemple de infecții includ infecțiile virale, infecțiile bacteriene, infecțiile fungice sau infecțiile parazite. De exemplu, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinază, fosforilază kinază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, TRUSĂ, 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 și B-Raf. În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți din următorii inhibitori pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și infecțiilor includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau

FGFR4, de exemplu, INCB54828, INCB62079 și INCB63904), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat și NLG919), un inhibitor LSD1 (de exemplu, INCB59872 și INCB60003), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta, un inhibitor PI3K-gama cum ar fi inhibitorul selectiv PI3K-gama (de exemplu, INCB50797), un inhibitor Pim, un inhibitor CSF1R, un receptor TAM tirozin kinază (Tyro-3, Axl, și Mer), un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor al receptorului de interleukină, inhibitori ai membrilor familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptorului de adenozină sau combinații ale acestora.

10 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun. Exemple de inhibitori ai punctului de control imun includ inhibitorii împotriva moleculelor punctului de control imun cum ar fi CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginază, CD137 (cunoscut de asemenea ca 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă a punctului de control stimulator selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă a punctului de control inhibitor selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, și VISTA. În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în  
15 combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre inhibitori KIR, inhibitori TIGIT, inhibitori LAIR1, inhibitori CD160, inhibitori 2B4 și inhibitori TGFR beta.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este anticorpul anti-PDI, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PDI este pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti PD-1 este SHR-1210.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016 sau LAG525.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518 sau MK-4166.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de OX40, de exemplu, un anticorp anti-OX40 sau proteină de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este MEDI0562. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți pentru tratamentul bolilor cum ar fi cancerul. În unele realizări, agentul este un agent de alchilare, un inhibitor proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemple ale unui agent de alchilare includ ciclofosamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM).

55 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați suplimentar în combinație cu alte metode pentru tratarea cancerelor, de exemplu prin chimioterapie, terapie prin iradiere, terapie de țintire a tumorii, terapie adjuvantă, imunoterapie sau chirurgie. Exemplele de imunoterapii includ tratamentul cu citokine (de exemplu, interferoni, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia CRS-207, vaccin pentru cancer, anticorp monoclonal, transfer adoptiv de celulă T, viroterapie oncolitică și imunomodulare cu molecule mici, incluzând talidomidă sau inhibitor JAK1/2 și altele asemenea. Compușii pot fi administrați în combinație cu unul sau mai multe medicamente anticancer, cum ar

fi chimioterapeutice. Exemple de chimioterapeutice includ oricare din: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid arsenic, asparaginază, azacitidină, bevacizumab, bexarotenă, baricitinib, bleomicină, bortezombi, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteronă, capecitabină, carboplatină, carmustină, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribină, clofarabină, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, sodiu dalteparin, dasatinib, daunorubicină, decitabină, denileukină, diftitox denileukină, dextrazoxan, docetaxel, doxorubicină, propionat dromostanolonă, eculizumab, epirubicină, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, citrat de fentanil, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gemtuzumab ozogamicină, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicină, ifosfamidă, imatinib mezilat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilat, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, nandrolon fenpropionat, nelarabină, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargas, pegfilgrastim, pemetrexed disodiu, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazine, chinacrină, rasburicază, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, maleat de sunitinib, tamoxifen, temozolomidă, teniposidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, muștar de uracil, valrubicin, vinblastină, vincristină, vinorelbina, vorinostat și zoledronat.

Alți agenți anticancer includ terapeutici anticorp cum ar fi trastuzumab (Herceptin), anticorpi la moleculele costimulatoare cum ar fi CTLA-4 (de exemplu, ipilimumab), 4-1BB, anticorpi la PD-1 și PD-L1, sau anticorpi la citokine (IL-10, TGF- $\beta$ , etc.). Exemple de anticorpi la PD-1 și/sau PD-L1 care pot fi combinați cu compuși din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor cum ar fi infecțiile virale, bacteriene, fungice și parazite includ, dar nu se limitează la, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 și SHR-1210.

În unele realizări, agentul anticancer este un agent de alchilare, un inhibitor proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemple ale unui agent de alchilare includ ciclofosfamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM).

Compușii cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri, stereoizomeri ai acestora pot fi utilizați în combinație cu un inhibitor al punctului de control imun pentru tratamentul cancerului și infecțiilor virale.

Exemple de inhibitori ai punctului de control imun includ inhibitorii împotriva moleculelor punctului de control imun cum ar fi CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginază, CD137 (cunoscut de asemenea ca 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă a punctului de control stimulator selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă a punctului de control inhibitor selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, și VISTA. În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre inhibitorii KIR, inhibitorii TIGIT, inhibitorii LAIR1, inhibitorii CD160, inhibitorii 2B4 și inhibitorii TGFR beta.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este anticorpul anti-PDI, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PDI este pembrolizumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016 sau LAG525.

5 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518 sau MK-4166.

10 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor de OX40, de exemplu, un anticorp anti-OX40 sau proteină de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este MEDI0562. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați suplimentar în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-inflamatori, steroizi, imunosupresive sau anticorpi terapeutici.

15 Compușii cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestora pot fi combinați cu un alt agent imunogen, cum ar fi celulele canceroase, antigeni tumorali purificați (incluzând proteine recombinante, peptide, și molecule carbohidrat), celule, și celule transfectate cu gene care codifică citokinele de stimulare imună. Exemple nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide de antigeni melanom, cum ar fi peptide de gp100, antigeni MAGE, Trp-2, MARTI și/sau tirozinază, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

20 Compușii cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestora pot fi utilizați în combinație cu un protocol de vaccinare pentru tratamentul cancerului. În unele realizări, celulele tumorale sunt transduse pentru a exprima GM-CSF. În unele realizări, vaccinurile tumorale includ proteine din virusuri implicate în cancer la om cum ar fi virusurile papilomului uman (HPV), virusurile hepatitei (HBV și HCV) și virusul sarcomului herpes Kaposi (KHSV). În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu antigeni specifici tumorali cum ar fi proteine de șoc termic izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, compușii cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi combinate cu imunizarea celulelor dendritice pentru a activa potent răspunsurile antitumorale.

25 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu peptide macrociclice bispecifice care țintesc celulele efector care exprimă receptorii Fe alfa sau Fe gama la celulele tumorale. Compușii din prezenta divulgare pot fi combinați de asemenea cu peptide macrociclice care activează responsivitatea imună a gazdei.

35 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu transplantul de măduvă osoasă pentru tratamentul unei varietăți de tumori de origine hematopoietică.

40 Compușii cu Formula (I') sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi utilizați în combinație cu vaccinuri, pentru a stimula răspunsul imun la patogeni, toxine, și antigeni însuși. Exemple de patogeni pentru care această abordare terapeutică poate fi în special utilă, includ patogeni pentru care nu există în prezent nici un vaccin eficient, sau patogeni pentru care vaccinurile convenționale sunt mai puțin decât eficiente complet. Aceștia includ, dar nu se limitează la, HIV, Hepatită (A, B, & C), Gripă, Herpes, Giardia, Malarie, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

45 Virusurile care cauzează infecții tratabile cu compușii și compozițiile din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, virusul papilomului uman, gripă, virusurile hepatitei A, B, C sau D, adenovirus, poxvirus, virusuri herpes simplex, citomegalovirus uman, virus al sindromului respirator acut sever, virus ebola, virusul pojarului, virusul herpesului (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, și CMV, virus Epstein Barr), flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus sincial respirator, virusul oreionului, rotavirus, virusul pojarului, virusul rubeolei, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus dengue, papilomavirus, virus moluscum, poliovirus, virusul rabiei, virus JC și virusul encefalitei arbovirale.

55 Bacteriile patogene care cauzează infecțiile tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu se limitează la, clamidia, bacterie rickettsială, micobacterii, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difterie, salmonela, bacili, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciumă, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

60 Fungii patogeni care cauzează infecțiile tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu se limitează la, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia,

rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum.

Paraziții patogeni care cauzează infecțiile tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu se limitează la, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Tripanosoma brucei, Tripanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, și Nippostrongylus brasiliensis.

Cand mai mult de un agent farmaceutic este administrat unui pacient, ei pot fi administrați simultan, separat, secvențial, sau în combinație (de exemplu, pentru mai mult de doi agenți).

#### IV. Formulare, forme de dozare și administrare

Cand sunt utilizați ca farmaceutice, compușii din prezenta divulgare pot fi administrați sub formă de compoziții farmaceutice. Astfel prezenta divulgare furnizează o compoziție cuprinzând un compus cu Formula (I) sau (I) sau cu oricare dintre formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau oricare dintre realizările acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este indicat tratamentul local sau sistemic și de zona care trebuie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membrane mucozale incluzând livrarea intranazală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheală sau intranazală), orală sau parenterală. Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală intramusculară sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, *de exemplu*, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, *de exemplu*, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenții de îngroșare și altele asemenea pot fi necesare sau de dorit.

Această invenție include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, compusul din prezenta divulgare sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți. În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În realizarea compozițiilor invenției, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, *de exemplu*, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, *de exemplu*, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile și pulberi sterile ambalate.

În prepararea formulării, compusul activ poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de combinarea cu celelalte ingrediente. Dacă compusul activ este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei de mai puțin de 200 mesh. Dacă compusul activ este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă în formulare, *de exemplu*, de aproximativ 40 mesh.

Compușii invenției pot fi măcinați utilizând procedee cunoscute de măcinare cum ar fi măcinarea umedă pentru a obține o dimensiune a particulei adecvată pentru formarea tabletei și pentru alte tipuri de formulări. Preparările divizate fin (nanoparticulare) ale compușilor invenției pot fi preparate prin procedee cunoscute în domeniu *vezi*, *de exemplu*, WO 2002/000196.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algiinați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu și ulei mineral; agenți de umectare; de emulsionare și agenți de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile invenției pot fi formulate astfel încât să furnizeze eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde celuloză microcristalină silicificată (SMCC) și cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, celuloza microcristalină silicificată cuprinde aproximativ 98% celuloză microcristalină și aproximativ 2% dioxid de siliciu g/g.

5 În unele realizări, compoziția este o compoziție cu eliberare susținută cuprinzând cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin o componentă selectată dintre celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză, hidroxipropil metilceluloză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde în plus stearat de magneziu sau dioxid de siliciu. În unele realizări, celuloza microcristalină este Avicel PH102™. În unele realizări, monohidratul de lactoză este Fast-flo 316™. În unele realizări, hidroxipropil metilceluloza este hidroxipropil metilceluloză 2208 K4M (*de exemplu*, Methocel K4 M Premier™) și/sau hidroxipropil metilceluloză 2208 K100LV (*de exemplu*, Methocel K00LV™). În unele realizări, oxidul de polietilenă este oxid de polietilenă WSR 1105 (*de exemplu*, Poliox WSR 1105™).

20 În unele realizări, este utilizat un procedeu de granulare umedă pentru a produce compoziția. În unele realizări, este utilizat un procedeu de granulare uscată pentru a produce compoziția.

25 Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1.000 mg (1 g), mai uzual de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 10 mg de ingredient activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 50 mg de ingredient activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 25 mg de ingredient activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

35 Componentele utilizate pentru a formula compozițiile farmaceutice sunt de puritate ridicată și sunt substanțial fără contaminanți potențial nocivi (*de exemplu*, cel puțin de calitatea Alimentației Naționale, în general cea mai mică calitate analitică, și mai uzual cea mai mică calitate farmaceutică). În special pentru consumul uman, compoziția este preferabil fabricată sau formulată sub standardele Good Manufacturing Practice cum s-a definit în reglementările aplicabile ale U.S. Food and Drug Administration. De exemplu, formulările adecvate pot fi sterile și/sau substanțial izotonice și/sau în deplină conformitate cu toate reglementările Good Manufacturing Practice ale U.S. Food and Drug Administration.

40 Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă terapeutic. Se va înțelege totuși că, cantitatea compusului administrat de fapt va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanțe relevante, incluzând afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului și altele asemenea.

45 Dozajul terapeutic al unui compus din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, *de exemplu*, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera de administrare a compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația unui compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. De exemplu, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție tampon apoasă fiziologică conținând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v al compusului pentru administrare parenterală. Unele intervale de dozare tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și extensia progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sisteme de testare in vitro sau modele pe animale.

60

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă conținând un amestec omogen dintr-un compus din prezenta invenție. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare efectiv egale cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conținând de la, *de exemplu*, aproximativ 0,1 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ din prezenta invenție.

Tabletele sau pilulele din prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care să confere avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind sub forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. Poate fi utilizată o varietate de materiale pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic și acetat de celuloză.

Formele lichide în care compușii și compozițiile prezentei invenții pot fi încorporați pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi uleiul din semințe de bumbac, uleiul de susan, uleiul din nucă de cocos, sau uleiul de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți acceptabili farmaceutic, apoși sau organici, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați cum s-a descris *mai sus*. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe cale respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaz inert. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o mască de față, cagulă, sau mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Soluția, suspensia, sau compozițiile pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, *de exemplu*, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, *de exemplu*, glicerinămonostearat, PEG-glicerinămonostearat și alcool cetilstearyl. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvate în combinație cu alte componente cum ar fi, *de exemplu*, glicerol, hidroxietil celuloză, și altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conțin cel puțin aproximativ 0,1, cel puțin aproximativ 0,25, cel puțin aproximativ 0,5, cel puțin aproximativ 1, cel puțin aproximativ 2 sau cel puțin aproximativ 5 % din masa compusului invenției. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi de, *de exemplu*, 100 g care sunt opțional asociate cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, *de exemplu*, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

Cantitatea de compus sau compoziție administrată unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera de administrare și altele asemenea. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care suferă deja de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului și altele asemenea.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi sub forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnici de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizatelor fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului vor fi de obicei între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor excipienți, purtători sau stabilizatori anteriori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

Dozajul terapeutic al unui compus din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, *de exemplu*, utilizarea particulară pentru care tratamentul este făcut, maniera de administrare a compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația unui compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea

de administrare. De exemplu, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție tampon fiziologică apoasă conținând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale de dozare tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și extensia progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau modele pe animale.

#### 10 V. Compuși etichetați și metode de testare

Compușii din prezenta divulgare pot fi utili suplimentar în investigarea proceselor biologice în țesuturile normale și anormale. Astfel, un alt aspect din prezenta invenție se referă la compușii etichetați ai invenției (etichetați radio, etichetați fluorescent, *etc.*) care ar fi utili nu numai în tehnicile imagistice ci și de asemenea în teste, atât *in vitro* cât și *in vivo*, pentru localizarea și cuantificarea proteinei PD-1 sau PD-L1 în mostre de țesut, inclusiv uman, și pentru identificarea liganzilor PD-L1 prin inhibarea legării unui compus etichetat. Corespunzător, prezenta invenție include teste de legare PD-1/PD-L1 care conțin astfel de compuși etichetați.

15 Prezenta invenție include în plus compuși substituiți izotopic ai divulgării. Un compus „substituit izotopic” este un compus al invenției unde unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți sau substituiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă diferite de masa atomică sau numărul de masă găsite de obicei în natură (*adică*, care apar natural). Trebuie să se înțeleagă că un compus „etichetat radio” este un compus care are încorporat cel puțin un izotop care este radioactiv (de exemplu, radionuclid). Radionuclizii adecvați care pot fi încorporați în compușii prezentei invenții includ dar nu se limitează la <sup>3</sup>H (scris de asemenea ca T pentru tritiu), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I și <sup>131</sup>I. Radionuclidul care este încorporat în compușii instanți etichetați radio va depinde de aplicația specifică a aceluși compus etichetat radio. De exemplu, pentru etichetarea proteinei PD-L1 *in vitro* și testele de competiție, compușii care încorporează <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>35</sup>S vor fi în general cei mai utili. Pentru aplicații de imagistică radio <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br sau <sup>77</sup>Br vor fi în general cei mai utili. În unele realizări radionuclidul este selectat din grupul constând din <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S și <sup>82</sup>Br. Metodele sintetice pentru încorporarea izotopilor radio în compuși organici sunt cunoscute în domeniu.

20 Specific, un compus etichetat al invenției poate fi utilizat într-un test de screening pentru a identifica și/sau evalua compușii. De exemplu, un compus nou sintetizat sau identificat (*adică*, compus de testat) care este etichetat poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a lega o proteină PD-L1 prin monitorizarea variației sale de concentrație la punerea în contact cu proteina PD-L1, prin urmărirea marcării. De exemplu, un compus de testat (etichetat) poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a reduce legarea la un alt compus care este cunoscut pentru a se lega la o proteină PD-L1 (*adică*, compus standard). Corespunzător, abilitatea a unui compus de testat de a concura cu compusul standard pentru legare la proteina PD-L1 se corelează direct cu afinitatea sa de legare. Invers, în unele alte teste de screening, compusul standard este etichetat și compușii testați sunt neetichetați. Corespunzător, concentrația de compus standard etichetat este monitorizată pentru a evalua competiția între compusul standard și compusul de testat, și afinitatea relativă de legare a compusului de testat este astfel constatată.

#### 45 VI. Truse

Prezenta divulgare include de asemenea truse farmaceutice utile, *de exemplu*, în tratamentul sau prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu activitatea PD-L1 incluzând interacțiunea sa cu alte proteine cum ar fi PD-1 și B7-1 (CD80), cum ar fi cancerul sau infecțiile, care includ unul sau mai multe recipiente care conțin o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu Formula (I') sau (I), sau cu oricare din realizările acestuia. Astfel de truse pot include în plus una sau mai multe componente diferite ale trusei farmaceutice convenționale, cum ar fi, *de exemplu*, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, *etc.*, după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau ca etichete, care indică cantitățile componentelor de administrat, instrucțiuni pentru administrare, și/sau instrucțiuni pentru amestecarea componentelor, pot fi de asemenea incluse în trusă.

50 Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplurilor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu sunt destinate să limiteze invenția în orice manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi schimbați sau modificați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. S-a descoperit că

compușii din exemple inhibă activitatea interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1 în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

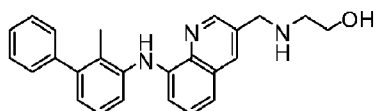
#### EXEMPLE

5 Procedurile experimentale pentru compușii invenției sunt furnizate mai jos. Purificarea LCMS preparativă prin acces deschis a unora din compușii preparați a fost efectuată pe sisteme de fracționare direcționate pe masă Waters. Stabilirea echipamentului de bază, protocoalele și controlul software pentru funcționarea acestor sisteme au fost descrise în detaliu în literatură. *Vezi, de exemplu*, Blom, „Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom și colab., „Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; și Blom și colab., „Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

#### Exemplul 1

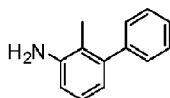
#### 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-il)metil]amino]etanol

15



#### Etapa 1: 2-metilbifenil-3-amină

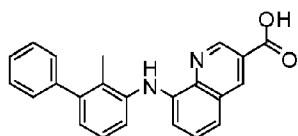
20



Un amestec de 3-bromo-2-metilamină (Aldrich, cat#530018: 0,39 mL, 3,2 mmol), acid fenilboronic (Aldrich, cat#P20009: 0,50 g, 4,1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (Aldrich, cat#697230: 0,13 g, 0,16 mmol) și carbonat de potasiu (1,32 g, 9,57 mmol) în 1,4-dioxan (20,0 mL) și apă (7 mL) a fost stropit cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost apoi încălzit și agitat la 110°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, stins cu NaHCO<sub>3</sub> saturat apos, și extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu acetat de etil în hexani (0 → 15%) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculat pentru C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 184,1; găsit 184,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,40 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

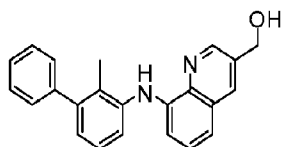
#### Etapa 2: acid 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carboxilic

35



La o fiolă s-au adăugat 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalină racemică (Aldrich, cat#481084: 30 mg, 0,05 mmol), 2-metilbifenil-3-amină (262 mg, 1,43 mmol), etil 8-bromochinolin-3-carboxilat (Ark Pharm, cat#AK-47201: 0,200 g, 0,714 mmol), bis(dibenzilidenacetone)paladiu(0) (Aldrich, cat#227994: 0,012 g, 0,021 mmol) și terț-butoxid de sodiu (Aldrich, cat#359270: 96,7 mg, 1,01 mmol). S-a adăugat toluen (3,6 mL) și amestecul de reacție a fost stropit timp de 5 min cu azot apoi etanșat și încălzit la 130°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, și concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 355,1; găsit 355,4.

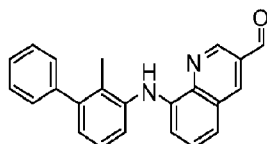
#### Etapa 3: {8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-il}metanol



La o soluție de acid 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carboxilic (253 mg, 0,714 mmol) în THF (3,6 mL) s-a adăugat 1,0 M litiu tetrahidroaluminat în THF (2,14 mL, 2,14 mmol) la -78°C. Amestecul rezultat a fost încălzit la temperatura camerei, și agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C și stins utilizând prelucrarea Fieser: s-a adăugat apă (80 μL), urmată de 1 N NaOH (240 μL), și apoi s-a adăugat din nou apă (80 μL) și amestecul a fost apoi agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Suspensia rezultată a fost diluată cu acetat de etil (10 mL), filtrată pe Celite, și spălată cu apă. Extractul organic a fost apoi spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, apoi concentrat *in vid*. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0 → 40% acetat de etil/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 341,1; găsit 341,2.

**Etapa 4: 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carbaldehidă**

15



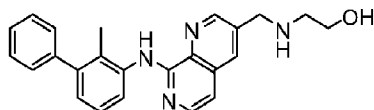
La o soluție de {8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-il}metanol (83,0 mg, 0,244 mmol) în clorură de metilen (1,0 mL) la 0°C s-a adăugat periodinan Dess-Martin (Aldrich, cat#274623: 103 mg, 0,244 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 10 min la 0°C apoi stins la 0°C cu tiosulfat de sodiu saturat apos. Amestecul a fost extras cu clorură de metilen (3 x 10 mL). Extractul organic a fost apoi spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat, apă, apoi saramură. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat *in vid*. Aldehida dorită a fost purificată prin cromatografie pe coloană (0 până la 20 % EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,1; găsit 339,3.

25 **Etapa 5: 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-il)metil]amino]etanol**

Un amestec de 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carbaldehidă (19 mg, 0,056 mmol) și etanolamină (Aldrich, cat#398136: 10 μL, 0,167 mmol) în clorură de metilen (0,4 mL) și N,N-diizopropiletilamină (58,1 μL, 0,333 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră apoi s-a adăugat cu grijă triacetoxiborohidru de sodiu (0,0353 g, 0,167 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul a fost concentrat, dizolvat în metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,2; găsit 384,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54 - 7,22 (m, 8H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (brs, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08 (brs, 2H), 2,14 (s, 3H).

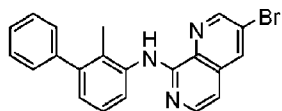
35 **Exemplul 2**

**2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol**



40

**Etapa 1: 3-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amină**



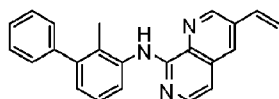
45

La o fiolă la microunde s-au adăugat 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, Etapa 1: 0,1 g, 0,546 mmol), 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridină (PharmaBlock, cat#PBLJ2743: 140 mg, 0,55 mmol), terț-butil alcool (2,5 mL) și 4,0 M acid clorhidric în dioxan (0,136 mL, 0,546 mmol). Amestecul rezultat a fost iradiat la microunde până la 100°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a

fost concentrat, și produsul dorit a fost utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru  $C_{21}H_{17}N_3Br$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 390,1; găsit 390,1.

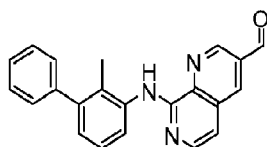
**Etapa 2: N-(2-metilbifenil-3-il)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amină**

5



Un amestec de 3-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amină (213 mg, 0,546 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (Aldrich, cat#633348: 0,185 mL, 1,09 mmol), și [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II) (Aldrich, cat#701998: 4 mg, 0,005 mmol) în terț-butil alcool (3,93 mL) și apă (4 mL) a fost stropit cu azot apoi etanșat. El a fost agitat la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit apoi extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare. LC-MS calculat pentru  $C_{23}H_{20}N_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 338,2; găsit 338,1.

**Etapa 3: 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-carbaldehidă**



La o soluție de N-(2-metilbifenil-3-il)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amină (184 mg, 0,55 mmol) în 1,4-dioxan (11 mL) și apă (11 mL) s-a adăugat o soluție 4% g de tetraoxid de osmiu în apă (0,52 mL, 0,082 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 5 min apoi s-a adăugat periodat de sodiu (467 mg, 2,18 mmol) și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (10 mL), și fazele au fost separate. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (10 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă, apoi saramură și au fost uscate pe sulfat de sodiu. Extractul a fost filtrat apoi concentrat *in vid*. Aldehida dorită a fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu (0 → 40% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru  $C_{22}H_{18}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 340,1; găsit 340,1.

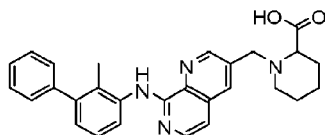
**Etapa 4: 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol**

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 1, Etapa 5, cu 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-carbaldehida (Etapa 3) înlocuind 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carbaldehida. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{24}H_{25}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,2; găsit 385,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 6H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,02 (brs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

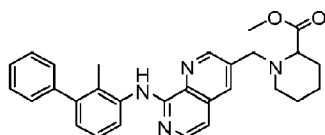
**Exemplul 3**

**acid 1-(18-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilic**

40



**Etapa 1: metil 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilat**



45

Un amestec de 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-carbaldehidă (Exemplul 2, Etapa 3: 65 mg, 0,19 mmol) și clorhidrat de metil pipercolinat (Aldrich, cat#391204: 100 mg, 0,574 mmol) în clorură de metilen (2 mL) și N,N-diizopropiletilamină (200 μL, 1,15 mmol) a fost agitat

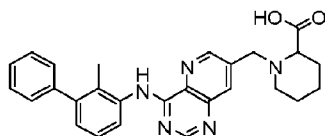
la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat cu grijă triacetoxiborohidruță de sodiu (0,0353 g, 0,167 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar cu clorură de metilen (2 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate *in vid*. Produsul dorit a fost obținut ca un ulei și a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 467,2; găsit 467,2.

**Etapa 2: acid 1-({8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil)piperidin-2-carboxilic**

La un amestec de metil 1-((8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilat (88 mg, 0,19 mmol), tetrahidrofuran (0,66 mL), metanol (0,66 mL), și apă (0,33 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu (275 mg, 11,5 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 65°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi ajustat la pH = 1-2 cu 1N HCl și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 453,2; găsit 453,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,36 (m, 8H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,39 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,34 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 1,55 (m, 6H).

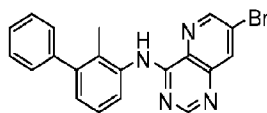
**Exemplul 4**

**acid 1-({4-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}metil)piperidin-2-carboxilic**



25

**Etapa 1: 7-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amină**

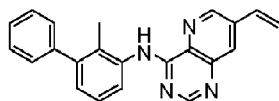


30

La o fiolă s-au adăugat 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, Etapa 1: 0,4 g, 2,18 mmol), 7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidină (Ark Pharm, cat#AK-27560: 540 mg, 2,2 mmol), și alcool izopropilic (10 mL). Amestecul a fost încălzit la 110°C timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, concentrat, și produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub> (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 391,1; găsit 391,1.

**Etapa 2: N-(2-metilbifenil-3-il)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-amină**

35

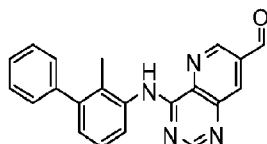


40

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 2, Etapa 2, cu 7-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (Etapa 1) înlocuind 3-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amina. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 339,2; găsit 339,2.

**Etapa 3: 4-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehidă**

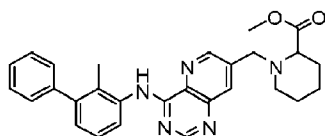
45



Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 2, Etapa 3, cu N-(2-metilbifenil-3-il)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-amina înlocuind N-(2-metilbifenil-3-il)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amina. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore, și apoi a fost diluat cu acetat de etil (10 mL). Stratul organic a

fost separat și stratul apos a fost extras suplimentar cu acetat de etil (2 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate în vid. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{21}H_{17}N_4O$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 341,1$ ; găsit 341,1.

- 5 **Etapa 4: metil 1-((4-(2-metilbifenil-3-ilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il)metil)piperidin-2-carboxilat**



- 10 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 1 cu 4-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehida (Etapa 3) înlocuind 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehida. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{28}H_{30}N_5O_2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 468,2$ ; găsit 468,2.

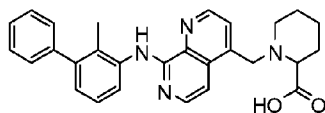
- 15 **Etapa 5: acid 1-((4-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il)metil) piperidin-2-carboxilic**

- 20 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 2, cu metil 1-((4-(2-metilbifenil-3-ilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il)metil)piperidin-2-carboxilatul (Etapa 4) înlocuind metil 1-((8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilatul. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{27}H_{28}N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 454,2$ ; găsit 454,3.

**Exemplul 5**

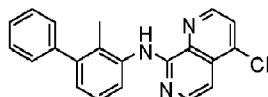
**acid 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilic**

25



**Etapa 1: 4-cloro-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amină**

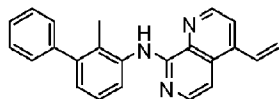
30



- 35 La o fiolă s-au adăugat 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, Etapa 1: 0,2 g, 1,09 mmol), 4,8-dicloro-1,7-naftiridină (Synthonix, cat#D7291: 180 mg, 0,91 mmol), și alcool izopropilic (4 mL). Amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 4 ore. Amestecul a fost concentrat, și produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru  $C_{21}H_{17}ClN_3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 346,1$ ; găsit 346,1.

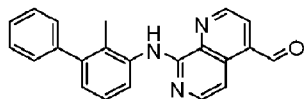
**Etapa 2: N-(2-metilbifenil-3-il)-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amină**

40



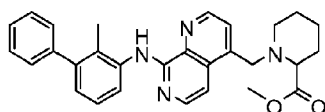
- 45 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 2, Etapa 2, cu 4-cloro-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amina (Etapa 1) înlocuind 3-bromo-N-(2-metilbifenil-3-il)-1,7-naftiridin-8-amina. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{23}H_{20}N_3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 338,2$ ; găsit 338,2.

**Etapa 3: 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-4-carbaldehidă**



- Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 2, Etapa 3, cu N-(2-metilbifenil-3-il)-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amina (Etapa 2) înlocuind
- 5 N-(2-metilbifenil-3-il)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amina. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore, și apoi a fost diluat cu acetat de etil (10 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras suplimentar cu acetat de etil (2 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate *in*
- 10 *vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0 → 50% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 340,1; găsit 340,2.

**Etapa 4: metil 1-((8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilat**



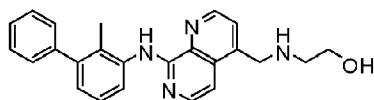
- 15 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 1, cu 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-4-carbaldehida (Etapa 3) înlocuind 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehida. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 467,2; găsit 467,2.

20 **Etapa 5: acid 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilic**

- Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 2, cu metil 1-((8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilatul înlocuind metil 1-((8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilatul. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru
- 25 a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 453,2; găsit 453,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 8H), 4,73 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (m, 1H) 1,94 - 1,52 (m, 6H).

30 **Exemplul 6**

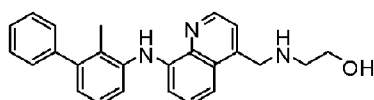
**2-(((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil)amino)etanol**



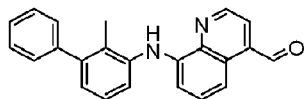
- 35 Un amestec de 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-4-carbaldehidă (Exemplul 5, Etapa 3: 0,022 g, 0,065 mmol) și etanolamină în clorură de metilen (1,00 mL) și N,N-diizopropiletilamină (67,7 μL, 0,389 mmol) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră apoi s-a adăugat cu grijă triacetoxiborohidruță de sodiu (0,0412 g, 0,194 mmol). Reacția a fost agitată la 50°C timp de
- 40 12 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, și apoi concentrat *in* *vid*. Reziduuul a fost dizolvat în metanol și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,2; găsit 385,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 2H), 9,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 5,32 (brs, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

45 **Exemplul 7**

**2-(((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil)amino)etanol**



50 **Etapa 1: 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-carbaldehidă**



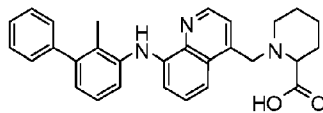
Un amestec de 8-bromochinolin-4-carbaldehidă (Oakwood Chimic, cat#042977: 100,0 mg, 0,4236 mmol), 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, Etapa 1: 77,6 mg, 0,424 mmol), metansulfonat de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (Aldrich, cat#761605: 58 mg, 0,064 mmol) și carbonat de cesiu (0,690 g, 2,12 mmol) în terț-butil alcool (10,0 mL) a fost purtat cu azot, și apoi agitat la 100°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și apă. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 50% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,1; găsit 339,2.

**Etapa 2: 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil]amino]etanol**

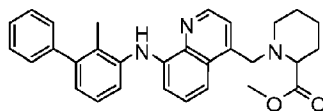
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 1, Etapa 5, cu 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-carbaldehidă (Etapa 1) înlocuind 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,2; găsit 384,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,94 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 4H), 7,44 - 7,23 (m, 4H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 5,32 (brs, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

**Exemplul 8**

**acid 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilic**



**Etapa 1: metil 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilat**



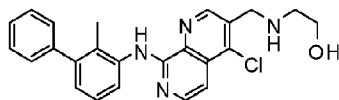
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 1, cu 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-carbaldehidă (Exemplul 7, Etapa 1) înlocuind 8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 466,2; găsit 466,2.

**Etapa 2: acid 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilic**

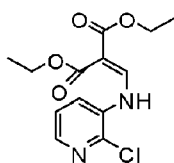
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 3, Etapa 2, cu metil 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilat (Etapa 1) înlocuind metil 1-((8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilat. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 452,2; găsit 452,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,11 (dd, J = 15,2, 7,8 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 - 1,62 (m, 6H).

**Exemplul 9**

**2-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol**

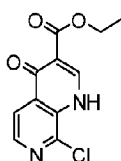


**Etapa 1: dietil {[2-cloropiridin-3-il)amino]metilen}malonat**



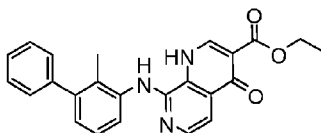
5 3-Amino-2-cloropiridină (Aldrich, cat#A46900: 5,71 g, 44,4 mmol) și acidul (etoximetilen)propandioic, dietil ester (Alfa Aesar, cat#A13776: 9,013 mL, 44,6 mmol) au fost combinate într-o fiolă cu o bară de agitare și au fost încălzite la 120°C timp de 5 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat și spălat cu hexani pentru a furniza compusul dorit ca solid bej. LC-MS calculat pentru C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 299,1; găsit 299,1.

10 **Etapa 2: etil 8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilat**



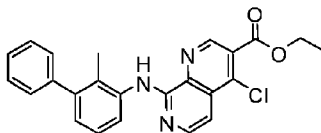
15 Un flacon cu trei gâturi a fost încărcat cu dietil {[2-cloropiridin-3-il]amino}metilen}malonat (6,39 g, 21,4 mmol), o bară de agitare, și difenil eter (Aldrich, cat#240834: 102 mL). Amestecul a fost degazat timp de 10 min prin barbotarea azotului prin soluție. Au fost apoi echipate un condensator de reflux Vigreux și sonda de temperatură și temperatura internă de reacție a fost încălzită până la 240-250°C timp de 1 oră. Reacția a fost apoi lăsată să se răcească, și s-au adăugat hexani pentru a precipita produsul. Amestecul a fost apoi filtrat și precipitatul a fost spălat cu hexani. Solidul a fost uscat în continuare utilizând vid înaintat și a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 253,0; găsit 253,1.

20 **Etapa 3: etil 8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilat**

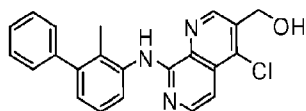


25 La o fiolă s-au adăugat 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, Etapa 1: 0,457 g, 2,49 mmol), etil 8-cloro-4-hidroxi-1,7-naftiridin-3-carboxilat (630 mg, 2,5 mmol), carbonat de cesiu (2,44 g, 7,48 mmol), precatalizator Brettphos-Pd-G3 (Aldrich, cat#761605: 339 mg, 0,374 mmol), apoi terț-butil alcool (21 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 2 min, apoi etanșat și încălzit la 100°C timp de 2 ore. După răcirea la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat și solidul a fost spălat cu acetat de etil. Filtratul a fost concentrat *in vid* și purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 20% MeOH/DCM). LC-MS calculat pentru C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2; găsit 400,2.

35 **Etapa 4: etil 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-carboxilat**

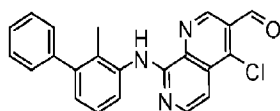


40 Un flacon echipat cu un condensator de reflux Vigreux a fost încărcat cu etil 8-(2-metilbifenil-3-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilat (0,480 g, 1,20 mmol), o bară de agitare, și clorură de fosforil (13 mL, 140 mmol). Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat în vid și clorura de fosforil rămasă a fost stinsă cu gheață și adăugare lentă de soluție saturată de bicarbonat de sodiu. S-a adăugat DCM la amestec, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras suplimentar cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 40% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 418,1; găsit 418,2.

**Etapa 5: {4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metanol**

5 La o soluție de etil 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carboxilat (0,550 g, 1,32 mmol) în tetrahidrofuran (13,8 mL, 1,70E2 mmol) s-a adăugat 1,0 M litiu tetrahidroaluminat în THF (1,32 mL, 1,32 mmol) la  $-78^{\circ}\text{C}$  în picătură. După adăugare, reacția a fost agitată la această temperatură timp de 30 min. Reacția a fost cu grijă stinsă prin adăugare de clorură de amoniu apoasă saturată, apoi s-a adăugat sare Rochelle saturată apoasă și s-a agitat timp

10 de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate in vid. Solidul brut a fost utilizat direct în etapa următoare ca un amestec de compus din titlu și aldehidă corespunzătoare. LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 376,1; găsit 376,2.

**15 Etapa 6: 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă**

20 La o soluție de {4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metanol (464,0 mg, 1,234 mmol) în clorură de metilen (11 mL) la  $0^{\circ}\text{C}$  s-a adăugat periodinan Dess-Martin (549,8 mg, 1,296 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la  $0^{\circ}\text{C}$ . Reacția a fost stinsă la această temperatură cu tiosulfat de sodiu saturat apos, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras suplimentar cu clorură de metilen. Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu, apă, și saramură și au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate *in*

25 *vid*. Reziidul brut a fost purificat prin cromatografie utilizând un strat de gel de siliciu (0 → 1:1 EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 374,1; găsit 374,2.

**Etapa 7: 2-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metilamino]etanol**

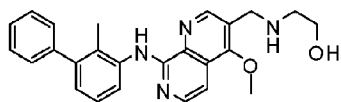
Un amestec de 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă (0,008 g, 0,02 mmol) și etanolamină (Aldrich, cat#398136: 3,87  $\mu\text{L}$ , 0,0642 mmol) în clorură de metilen (0,2 mL) și N,N-diizopropiletilamină (22,4  $\mu\text{L}$ , 0,128 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat cu grijă în porții triacetoxiborohidruură de sodiu (0,0136 g, 0,0642 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 12 ore. Imina a fost observată

30 utilizând LC-MS (pH = 10, apă+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ), și la amestec s-a adăugat borohidruură de sodiu (4,05 mg, 0,107 mmol) și câteva picături de metanol. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp

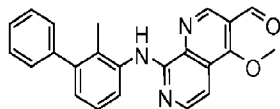
35 de 2 ore, apoi a fost diluată cu metanol și purificată prin HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 419,2; găsit 419,1.

**Exemplul 10****2-[(4-metoxi-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metilamino]etanol**

40

**Etapa 1: 4-metoxi-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă**

45

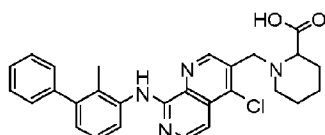
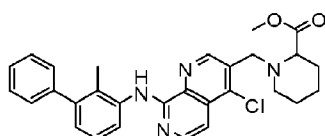


4-Cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridine-3-carbaldehida (Exemplul 9, Etapa 6: 20,0 mg, 0,0535 mmol), metanol (1,0 mL), și carbonatul de potasiu (8,87 mg, 0,0642 mmol) au fost combinate într-o fiolă și încălzite la  $60^{\circ}\text{C}$  în timp ce s-au agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziidul galben rezultat a fost utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 370,1; găsit 370,2.

50

**Etapa 2: 2-[(4-metoxi-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil] amino]etanol**

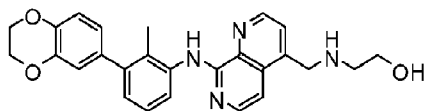
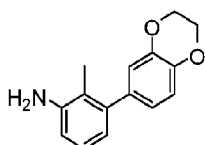
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 9, Etapa 7 cu 4-metoxi-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehida înlocuind 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehida. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,2; găsit 415,2.

**Exemplul 11****acid 1-({4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil)piperidin-2-carboxilic****Etapa 1: metil 1-({4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil)piperidin-2-carboxilat**

Un amestec de 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă (Exemplul 9, Etapa 6: 0,020 g, 0,053 mmol) și metil piperidin-2-carboxilat clorhidrat (Aldrich, cat#391204: 28,8 mg, 0,160 mmol) în clorură de metilen (0,4 mL) și N,N-diiizopropiletilamină (55,9 μL, 0,321 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat cu grijă în porții triacetoxiborohidruură de sodiu (0,0340 g, 0,160 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Imina rezultată a fost observată prin LC-MS (pH = 10, apă+NH<sub>4</sub>OH) și la amestecul de reacție s-au adăugat câteva picături de metanol și tetrahidroborat de sodiu (10,1 mg, 0,267 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră, apoi stins cu o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu saturat. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras suplimentar cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate în vid. Reziduul brut a fost utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 501,2; găsit 501,2.

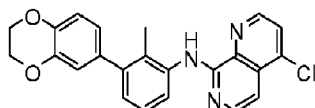
**Etapa 2: acid 1-({4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil) piperidin-2-carboxilic**

La o fiolă încărcată cu metil 1-({4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil)piperidin-2-carboxilat (26,8 mg, 0,0535 mmol) s-au adăugat hidroxid de litiu (12,81 mg, 0,5350 mmol), metanol (0,5 mL), THF (0,5 mL), și apă (0,5 mL). Amestecul a fost încălzit la 60°C în timp ce s-a agitat timp de 2 ore. După răcirea la temperatura camerei, amestecul a fost acidulat utilizând HCl 1N apos, diluat cu metanol, și purificat prin HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 487,2; găsit 487,2.

**Exemplul 12****2-[(8-({3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil}amino)-1,7-naftiridin-4-il)metil]amino]etanol****Etapa 1: 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenilamină**

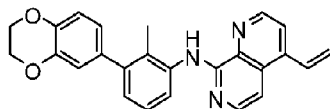
Un amestec de 3-bromo-2-metilnilină (*Aldrich, cat#530018*: 1,00 mL, 8,12 mmol), acid 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic (*Combi-Blocks, cat#BB-8311*: 1,9 g, 10. mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) complexat cu diclorometan (1:1) (*Aldrich, cat#379670*: 0,05 g, 0,06 mmol) și carbonat de potasiu (2,72 g, 19,7 mmol) în 1,4-dioxan (41,2 mL) și apă (20 mL) a fost degazat și reîncărcat cu azot de trei ori. Amestecul a fost apoi încălzit și agitat la 110°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO<sub>3</sub> saturat apos, și extras cu acetat de etil (3x10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 30%EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 242,1; găsit 242,2.

**Etapa 2: 4-cloro-N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,7-naftiridin-8-amină**



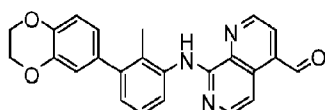
La o fiolă s-au adăugat 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilnilină (0,263 g, 1,09 mmol), 4,8-dicloro-1,7-naftiridină (*Synthonix, cat#D7291*: 180 mg, 0,91 mmol), și acetonitril (10,0 mL). Reacția a fost încălzită până la 100°C timp de 4 ore. După răcirea la temperatura camerei, s-a adăugat carbonat de cesiu (0,296 g, 0,910 mmol) și amestecul a fost apoi refluxat timp de 4 ore. După răcirea la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu acetat de etil, filtrat, și concentrat *in vid*. LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 404,1; găsit 404,1.

**Etapa 3: N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amină**



Un amestec de N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amină (0,370 g, 0,936 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich, cat#633348*: 1,59 mL, 9,36 mmol), carbonat de sodiu (0,198 g, 1,87 mmol) și [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (*Aldrich, cat#701998*: 7,1 mg, 0,0094 mmol) în terț-butil alcool (6,73 mL) și apă (6 mL) a fost degazat și etanșat. Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit apoi extras cu acetat de etil (3x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 396,2; găsit 396,2.

**Etapa 4: 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridină-4-carbaldehidă**



Un flacon a fost încărcat cu N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amină (370 mg, 0,936 mmol), 1,4-dioxan (20. mL), o bară de agitare și apă (20 mL). La această suspensie s-a adăugat un amestec 4% g/g de tetraoxid de osmiu în apă (0,89 mL, 0,14 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min apoi s-a adăugat periodat de sodiu (2001 mg, 9,356 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, reacția a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de tiosulfat de sodiu. Amestecul a fost apoi extras cu acetat de etil (2 X 10 mL), și straturile organice combinate au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 60% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,1; găsit 398,2.

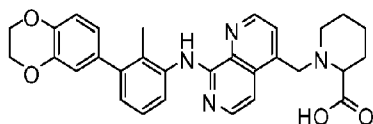
**Etapa 5: 2-[[8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-4-il]metil]amino]etanol**

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 9, *Etapa 7* cu 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridină-4-carbaldehidă înlocuind 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridine-3-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA)

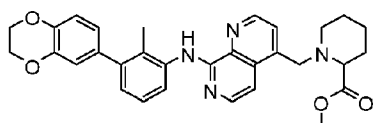
pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{26}H_{27}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; găsit 443,3.

**Exemplul 13**

5 **acid 1-[(8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil]piperidin-2-carboxilic**



10 **Etapa 1: metil 1-((8-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilat**



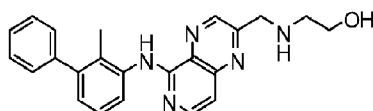
15 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 11, *Etapa 1* cu 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridine-4-carbaldehida (Exemplul 12, *Etapa 4*) înlocuind 4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridine-3-carbaldehida. Compusul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{31}H_{33}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 525,2; găsit 525,2.

20 **Etapa 2: acid 1-[(8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil]piperidin-2-carboxilic**

25 Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 11, *Etapa 2* cu metil 1-((8-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridin-4-il)metil)piperidin-2-carboxilatul înlocuind metil 1-((4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxilatul. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{30}H_{31}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 511,2; găsit 511,3.

**Exemplul 14**

30 **2-[(5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-il)metil]amino]etanol**

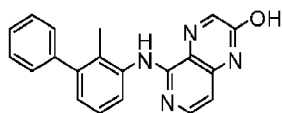


35 **Etapa 1: 5-cloropirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-onă**



40 O suspensie de 2-cloropiridin-3,4-diamină (Aldrich, cat#736376: 0,5 g, 3 mmol) și etil glioxilat (1:1 m/v in toluen, Alfa Aesar, cat#L19207: 0,73 mL, 3,6 mmol) in etanol (5,0 mL) a fost încălzită la 90°C peste noapte. Amestecul a fost apoi răcit la -20°C timp de 2 zile. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu etanol rece, colectat, și utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_7H_5ClN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 182,0; găsit 182,1.

**Etapa 2: 5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-ol**

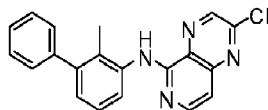


45 Un amestec degazat de 2-metilbifenil-3-amină (Exemplul 1, *Etapa 1*: 0,020 g, 0,11 mmol), 5-cloropirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-onă (0,020 g, 0,11 mmol), carbonat de cesiu (0,107 g,

0,327 mmol) și precatalizator Brettphos Pd G3 (Aldrich, cat#761605: 7,9 mg, 0,0087 mmol) în terț-butil alcool (0,3 mL) a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore. S-a adăugat 1,0 M acid clorhidric în apă până când pH-ul a fost □ 5. După agitare peste noapte, precipitatul a fost filtrat, și solidul a fost uscat și utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z =

5 329,1; găsit 329,2.

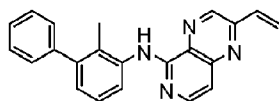
**Etapa 3: 2-cloro-N-(2-metilbifenil-3-il)pirido[3,4-b]pirazin-5-amină**



10 Un amestec de 5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-ol (0,25 g, 0,76 mmol) în clorură de fosforil (2,5 mL, 27 mmol) a fost încălzit la 120°C într-o fiolă etanșată timp de 1,5 ore. Reacția a fost răcită și concentrată *in vid*. Reziduul negru rezultat a fost dizolvat în 1,2-dicloroetan și răcit la 0°C. S-a adăugat o soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu și s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Precipitatul a fost filtrat și filtratul a fost spălat cu saramură,

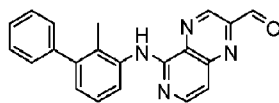
15 uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat. Solidul negru a fost apoi triturat cu terț-butil metil eter (3 mL), și precipitatul rezultat a fost filtrat și spălat pentru a da produsul dorit ca solid maro închis. Filtratul a fost apoi purificat utilizând cromatografie pe coloană (0 → 30% EtOAc/hexani) pentru a furniza produsul dorit ca solid maro închis. LC-MS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 347,1; găsit 347,1.

20 **Etapa 4: N-(2-metilbifenil-3-il)-2-vinilpirido[3,4-b]pirazin-5-amină**



25 Un amestec degazat de 2-cloro-N-(2-metilbifenil-3-il)pirido[3,4-b]pirazin-5-amină (0,25 g, 0,72 mmol), diciohexil(2',4',6'-triazopropilbifenil-2-il)fosfină-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladiu (1:1) (Aldrich, cat#741825: 0,063 g, 0,080 mmol), fosfat de potasiu (0,47 g, 2,2 mmol) și 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (Aldrich, cat#663348: 0,18 mL, 1,1 mmol) în 1,4-dioxan (2,5 mL) și apă (0,8 mL) a fost refluxat la 120°C timp de 2,5 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, și s-au adăugat acetat de etil și apă. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră, și precipitatul a fost filtrat și spălat. Filtratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat utilizând cromatografie rapidă (0 → 30% EtOAc/hexani) pentru a furniza compusul dorit ca un solid oranj. LC-MS calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,2; găsit 339,2.

35 **Etapa 5: 5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-carbaldehidă**



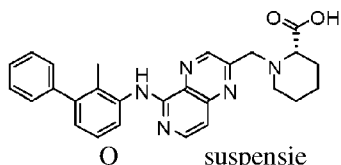
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 12, Etapa 4 cu N-(2-metilbifenil-3-il)-2-vinilpirido[3,4-b]pirazin-5-amina înlocuind N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amina. Compusul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: m/z = 359,1; găsit 359,2.

40 **Etapa 6: 2-[(5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-il)metilamino] etanol**

45 La o soluție de 5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-carbaldehidă (3,0 mg, 0,0088 mmol) în clorură de metilen (1 mL) s-a adăugat etanolamină (Aldrich, cat#398136: 10,0 μL, 0,166 mmol) și acid acetic (10,0 □L, 0,176 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min, apoi s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (31 mg, 0,15 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-au adăugat apă și o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>. Straturile au fost separate și stratul organic a fost concentrat și dizolvat în THF/MeOH. Produsul dorit a fost purificat prin HPLC Prep (pH = 10, apă+NH<sub>4</sub>OH, apoi o a doua purificare utilizand pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 386,2; găsit 386,2.

**Exemplul 15**

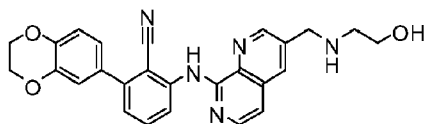
acid (2S)-1-({5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-il}metil)piperidin-2-carboxilic



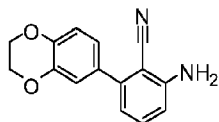
5 suspensie de 5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-carbaldehidă (*Exemplul 14, Etapa 5*: 0,022 g, 0,065 mmol), acid (2S)-piperidin-2-carboxilic (*Alfa Aesar, cat#L15373*: 15 mg, 0,12 mmol) și acid acetic (10,0  $\mu$ L, 0,176 mmol) în metanol (1 mL) și tetrahidrofuran (1 mL) a fost agitată timp de 2 min. S-a adăugat cianoborohidruură de sodiu (9,0 mg, 0,14 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 4,5 ore. Amestecul a fost diluat cu metanol și purificat prin HPLC Prep (pH = 10, apă+NH<sub>4</sub>OH, apoi o a doua purificare utilizand pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul dorit ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; găsit 454,3.

#### Exemplul 16

15 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino]benzonitril



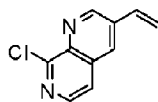
20 *Etapa 1: 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril*



25 Un amestec de 2-amino-6-bromobenzonitril (*Combi-blocks, cat#SS-7081*: 3,0 g, 15 mmol), acid 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic (*Combi-Blocks, cat#BB-8311*: 3,6 g, 20 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (1:1) (*Aldrich, cat#379670*: 0,1 g, 0,1 mmol) și carbonat de potasiu (5,11 g, 36,9 mmol) în 1,4-dioxan (77 mL) și apă (30 mL) a fost degazat și reîncărcat cu azot de trei ori. Amestecul a fost apoi încălzit și agitat la 120°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO<sub>3</sub> saturat apos, și extras cu acetat de etil (3x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Solidul bej a fost utilizat direct în etapa următoare. LC-MS calculat pentru C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 253,1; găsit 253,2.

#### Etapa 2: 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridină

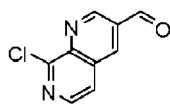
35



40 Un amestec de 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridină (*FarmaBlock, cat#PBLJ2743*: 0,200 g, 0,821 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (*Aldrich, cat#663348*: 153  $\mu$ L, 0,904 mmol), carbonat de sodiu (0,174 g, 1,64 mmol) și [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (*Aldrich, cat#701998*: 6,2 mg, 0,0082 mmol) în tert-butil alcool (5,91 mL) și apă (6 mL) a fost degazat și etanșat. El a fost agitat la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit apoi extras cu acetat de etil (3x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 191,0; găsit 191,0.

45

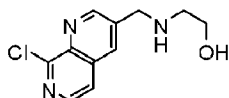
#### Etapa 3: 8-cloro-1,7-naftiridină-3-carbaldehidă



Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 12, *Etapa 4* cu 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridina înlocuind N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4-vinil-1,7-naftiridin-8-amina. Compusul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 193,0; găsit 192,9.

**Etapa 4: 2-[[8-cloro-1,7-naftiridin-3-il]metil]amino}etanol**

10



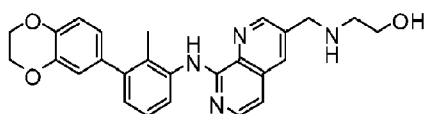
Un amestec de 8-cloro-1,7-naftiridine-3-carbaldehidă (0,160 g, 0,831 mmol) și etanolamină (*Aldrich, cat#398136*: 251 μL, 4,15 mmol) în clorură de metilen (6 mL) și N,N-diizopropiletilamină (868 μL, 4,98 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat cu grijă, în porții, triacetoxiborohidru de sodiu (0,528 g, 2,49 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestec s-au adăugat apoi cu grijă tetrahidroborat de sodiu (157 mg, 4,15 mmol) și metanol (1 mL) și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte sub azot. Reacția a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Amestecul a fost apoi extras cu un amestec 3:1 de cloroform/alcool izopropilic. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, apoi concentrate *in vid*. Reziduu brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 → 50% metanol/DCM) și a fost obținut ca un solid alburiu. LC-MS calculat pentru C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 238,1; găsit 238,1.

**Etapa 5: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1,7-naftiridin-8-il)amino]benzonitril**

La o fiolă s-au adăugat 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril (0,0106 g, 0,0421 mmol), 2-[[8-cloro-1,7-naftiridin-3-il]metil]amino}etanol (10,00 mg, 0,04207 mmol), carbonat de cesiu (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxan (1 mL), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (*Aldrich, cat#526460*: 4,9 mg, 0,0084 mmol), și tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (*Aldrich, cat#328774*: 4,4 mg, 0,0042 mmol). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 20 s, apoi fiola a fost etanșată și încălzită la 110°C timp de 2 ore în timp ce s-a agitat. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu metanol, și purificat prin HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; găsit 454,2.

**Exemplul 17**

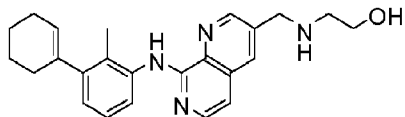
**2-[[8-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino)-1,7-naftiridin-3-il]metil]amino}etanol**



La o fiolă s-au adăugat 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilanelină (*Exemplul 12, Etapa 1*: 0,0102 g, 0,0421 mmol), 2-[[8-cloro-1,7-naftiridin-3-il]metil]amino}etanol (*Exemplul 16, Etapa 4*: 10,00 mg, 0,04207 mmol), carbonat de cesiu (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxan (1,00 mL), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (*Aldrich, cat#526460*: 4,9 mg, 0,0084 mmol), și tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (*Aldrich, cat#328774*: 4,4 mg, 0,0042 mmol). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 20 s și fiola a fost etanșată și încălzită la 110°C în timp ce s-a agitat timp de 2 ore. Reacția a fost răcită, diluată cu metanol, apoi purificată prin HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; găsit 443,2.

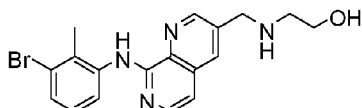
**Exemplul de referință 18**

**2-[[8-[(3-ciclohex-1-en-1-il-2-metilfenil)amino]-1,7-naftiridin-3-il]metil]amino}etanol**



**Etapa 1:** 2-[(8-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino] etanol

5



La o fiolă la microunde s-au adăugat 3-bromo-2-metilamină (Aldrich, cat#530018: 29,5  $\mu\text{L}$ , 0,240 mmol), 2-[(8-cloro-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol (Exemplul 16, Etapa 4: 57,00 mg, 0,2398 mmol), terț-butil alcool (1,1 mL) și 4,0 M acid clorhidric în dioxan (59,0  $\mu\text{L}$ , 0,236 mmol). Reacția a fost iradiată până la 100°C timp de 1 oră la microunde. După răcirea la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat *in vid*, și compusul dorit a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0  $\rightarrow$  50% metanol/DCM). LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 387,1; găsit 387,1.

10

**Etapa 2:** 2-[(8-[(3-ciclohex-1-en-1-il-2-metilfenil)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol

15

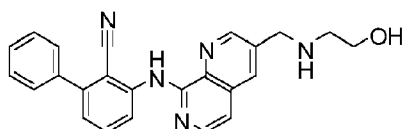
Un amestec de 2-[(8-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol (0,0150 g, 0,0387 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (Aldrich, cat#650277: 0,0242 g, 0,116 mmol), carbonat de sodiu (0,00821 g, 0,0775 mmol) și [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (Aldrich, cat#701998: 0,29 mg, 0,00039 mmol) în terț-butil alcool (0,279 mL) și apă (0,3 mL) a fost degazat și etanșat. Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 2 ore. Reacția a fost răcită, diluată cu metanol, apoi purificată prin HPLC Prep (pH = 10, apă+NH<sub>4</sub>OH). LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,2; găsit 389,3.

20

**Exemplul 19**

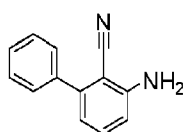
**3-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino]bifenil-2-carbonitril**

25



**Etapa 1:** 3-aminobifenil-2-carbonitril

30



Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 16, Etapa 1 cu acidul fenilboronic (Aldrich, cat#P20009) înlocuind acidul 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic. Compusul brut a fost purificat utilizând cromatografie pe coloană (0  $\rightarrow$  50% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 195,1; găsit 195,2.

35

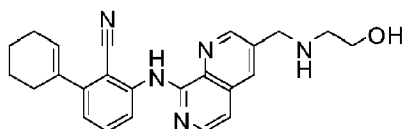
**Etapa 2:** 3-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino]bifenil-2-carbonitril. Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 16, Etapa 5 cu 3-aminobifenil-2-carbonitrilul înlocuind 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul. Amestecul de reacție a fost purificat utilizand HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 396,2; găsit 396,3.

40

**Exemplul de referință 20**

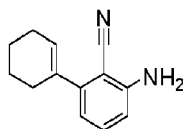
**2-ciclohex-1-en-1-il-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino]benzonitril**

45



**Etapa 1: 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitril**

5



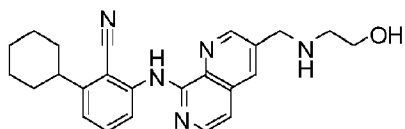
Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 16, *Etapa 1* cu 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul (Aldrich, cat#650277) înlocuind acidul 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic. Compusul brut a fost purificat utilizând cromatografie pe coloană (0 → 50% EtOAc/hexani). LC-MS calculat pentru  $C_{13}H_{15}N_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 199,1; găsit 199,1.

**Etapa 2: 2-ciclohex-1-en-1-il-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino]benzonitril**

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 16, *Etapa 5* cu 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitrilul înlocuind 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul. Amestecul de reacție a fost purificat utilizând HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{24}H_{26}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2; găsit 400,3.

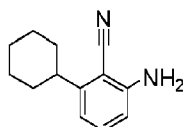
**Exemplul de referință 21**

**2-ciclohexil-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino] benzonitril**



**Etapa 1: 2-amino-6-ciclohexilbenzonitril**

25



Un amestec de 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitril (*Exemplul 20, Etapa 1*: 100 mg, 0,5 mmol) și 10% paladiu pe carbon (53 mg, 0,050 mmol) în metanol (5 mL) a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celite și filtratul a fost concentrat în vid. Compusul dorit a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{13}H_{17}N_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 201,1; găsit 201,2.

**Etapa 2: 2-ciclohexil-6-[(3-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino] benzonitril**

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris pentru Exemplul 16, *Etapa 5* cu 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilul înlocuind 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul. Amestecul de reacție a fost purificat utilizând HPLC Prep (pH = 2, apă+TFA) pentru a furniza compusul ca sare TFA. LC-MS calculat pentru  $C_{24}H_{28}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 402,2; găsit 402,3.

**Exemplu A. Test de legare PD-1/PD-L1 a fluorescenței omogene rezolvate temporal (HTRF)**

Testele au fost efectuate într-o placă de polistiren standard neagră cu 384 de godeuri cu un volum final de 20 μL. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și apoi adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost 1%. Testele au fost efectuate la 25°C în tampon PBS (pH 7,4) cu 0,05% Tween-20 și 0,1% BSA. Proteina PD-1 umană recombinantă (19-238) cu o etichetă His la C-terminal a fost cumpărată de la AcroBiosystems (PD1-H5229). Proteina PD-1 umană recombinantă (25-167) cu etichetă Fc la C-terminal a fost de asemenea cumpărată de la AcroBiosystems (PD1-H5257). Proteinele PD-L1 și PD-1 au fost diluate în tamponul de testare și 10 μL s-au adăugat la godeurile

plăcii. Plăcile au fost centrifugate și proteinele au fost preincubate cu inhibitori timp de 40 minute. Incubarea a fost urmată de adăugarea a 10  $\mu$ L de tampon de detecție HTRF suplimentat cu IgG anti-uman etichetat cu Europiu criptat (PerkinElmer-AD0212) specific pentru anticorpii Fc și anti-His conjugat la SureLight®-Aloficocianină (APC, PerkinElmer-AD0059H). După centrifugare, placa a fost incubată la 25°C timp de 60 min. înainte de citirea pe un cititor de placă PHERAstar FS (raport 665nm/620nm). Concentrațiile finale în test au fost - 3 nM PD1, 10 nM PD-L1, 1 nM IgG anti-uman europiu și 20 nM anti-His-Aloficocianină. Determinarea IC<sub>50</sub> a fost efectuată prin ajustarea curbei activității procentuale de control versus log din concentrația inhibitorilor utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

10

Compușii din prezenta divulgare, cum au fost exemplificați în Exemple, au prezentat valori IC<sub>50</sub> în următoarele intervale: + = IC<sub>50</sub> ≤ 10 nM; ++ = 10 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM; +++ = 100 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 1000 nM.

15

Datele obținute pentru compușii din Exemple utilizând testul de legare PD-1/PD-L1 al fluorescenței omogene rezolvate temporal (HTRF) descris în Exemplul A sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1

20

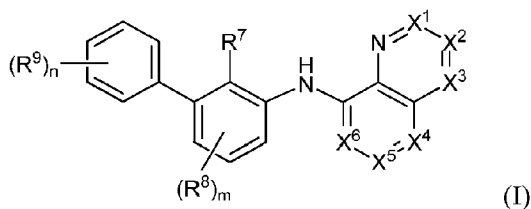
| Exemplu | IC <sub>50</sub> a HTRF PD-1/PD-L1 (nM) |
|---------|---|
| 1       | ++                                      |
| 2       | +                                       |
| 3       | ++                                      |
| 4       | ++                                      |
| 5       | +                                       |
| 6       | ++                                      |
| 7       | ++                                      |
| 8       | ++                                      |
| 9       | ++                                      |
| 10      | +                                       |
| 11      | ++                                      |
| 12      | +                                       |
| 13      | ++                                      |
| 14      | +                                       |
| 15      | ++                                      |
| 16      | +                                       |
| 17      | +                                       |
| 18      | +                                       |
| 19      | +                                       |
| 20      | +                                       |
| 21      | ++                                      |

## (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/138484
- WO-A1-2015/034820
- WO-A1-2016/118404
- WO-A2-2015/160641

## (57) Revendicări:

## 1. Un compus având Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

X<sup>1</sup> este N sau CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>

in care X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> și X<sup>3</sup> nu sunt toți simultan N;

in care X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> nu sunt toți simultan N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, in care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>;

R<sup>7</sup> este alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, OH, ciclopropil, alchinil C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, in care fiecare R<sup>11</sup> este selectat în mod independent dintre H și alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 sau 2 halo, OH, CN sau OCH<sub>3</sub>;

fiecare R<sup>8</sup> este selectat in mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alchil C<sub>1-4</sub>, -N(alchil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, in care fiecare R<sup>10</sup> este in mod independent H sau alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C<sub>1-4</sub> și în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, alchenilul C<sub>2-4</sub> și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, alchil C<sub>1-4</sub> și alcoxi C<sub>1-4</sub>;

sau doi substituenți R<sup>9</sup> adiacenți împreună cu atomii de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, un inel heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri sau un inel cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat, in care inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri și inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil fuzionat cu 5 până la 7 membri, inelul heteroaril fuzionat cu 5 sau cu 6 membri și inelul cicloalchil C<sub>3-10</sub> fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>a</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>a</sup> este selectat in mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil

cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>a</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>d</sup>;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, halo, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri, fenil, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, fenilul, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri și heterocicloalchilul cu 4-10 membri ai R<sup>d</sup> sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

fiecare substituent R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> sau S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; în care alchilul C<sub>1-4</sub>, haloalchilul C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>b</sup> sunt fiecare în plus substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>e</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; în care alchilul C<sub>1-4</sub>, haloalchilul C<sub>1-4</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>f</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>g</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>p</sup> selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R<sup>a</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchil C<sub>2-6</sub>, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>,

cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>h</sup> sunt fiecare în plus substituții opțional cu 1, 2, sau 3 substituții R<sup>i</sup> selectați în mod independent dintre cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C<sub>2-4</sub>, alchinil C<sub>2-4</sub>, halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; sau două grupări R<sup>h</sup> atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil C<sub>3-6</sub> sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;

sau orice doi substituții R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituții R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

sau orice doi substituții R<sup>e</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituții R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

sau orice doi substituții R<sup>g</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituții R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

sau orice doi substituții R<sup>o</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituții R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și

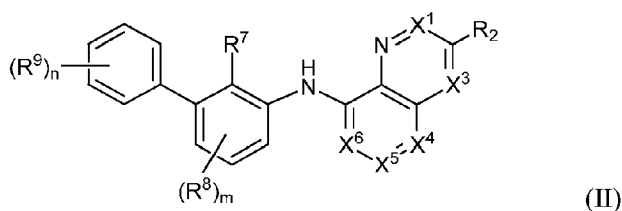
fiecare R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri, alchenilul C<sub>2-4</sub>, și alchinilul C<sub>2-4</sub> ai R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1, 2 sau 3 substituții R<sup>q</sup>;

fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alchil C<sub>1-4</sub>, fenil, heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, și haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, în care alchilul C<sub>1-4</sub>, fenilul, heterocicloalchilul cu 4 până la 6 membri și heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri ai R<sup>q</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1 sau 2 substituții selectați în mod independent dintre halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub> și heterocicloalchil cu 4, 5, sau cu 6 membri și fiecare R<sup>12</sup> este în mod independent alchil C<sub>1-6</sub>;

indicele n este un număr întreg de 1, 2, 3, 4 sau 5; și

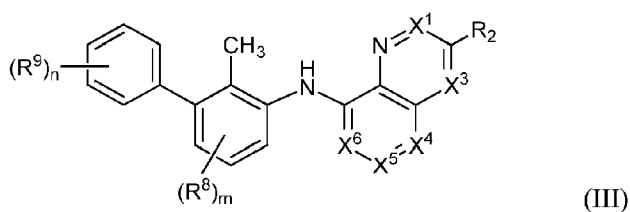
indicele m este un număr întreg de 1, 2 sau 3.

## 2. Compusul conform revendicării 1, având Formula (II):



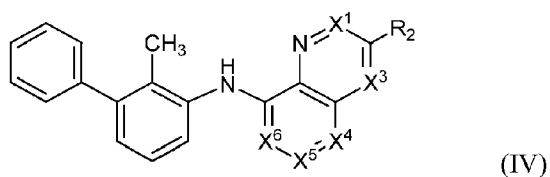
în care R<sup>2</sup> este halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub>, alchenilul C<sub>2-6</sub>, alchinilul C<sub>2-6</sub>, arilul C<sub>6-10</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>, heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchilul C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>2</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituții R<sup>b</sup>, sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un stereoisomer al acestora.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, având Formula (III):



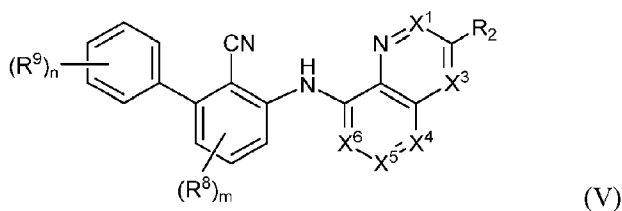
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, avand Formula (IV):



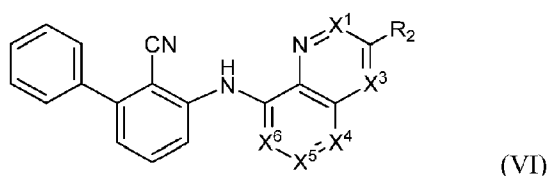
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia.

5. Compusul conform revendicării 1 sau 2, având Formula (V):



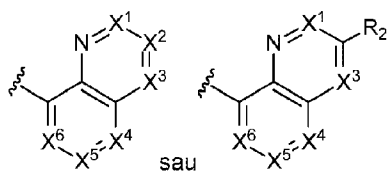
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-2 și 5, avand Formula (VI):

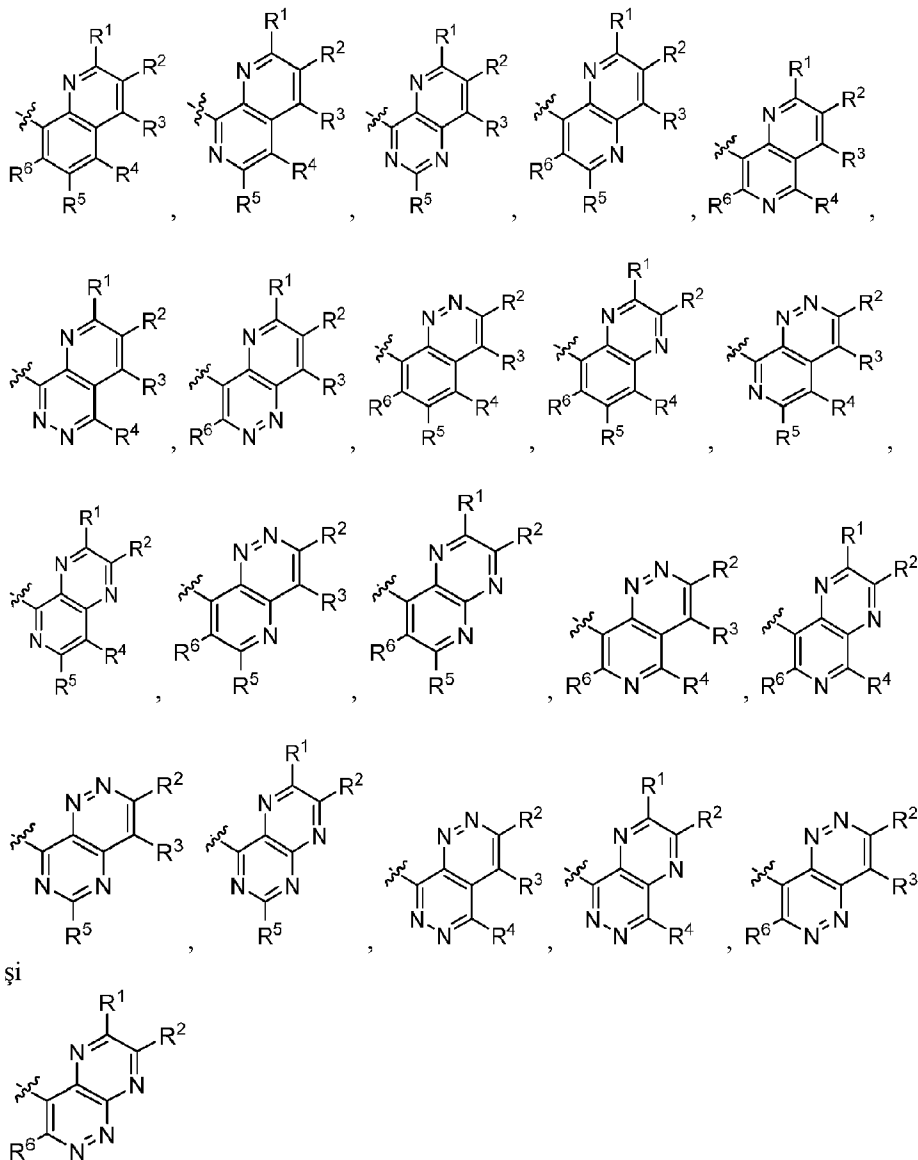


sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia.

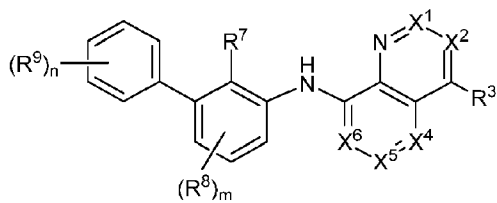
7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-6, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, in care radicalul



este selectat dintre:



8. Compușul conform revendicării 1, având Formula (VII):

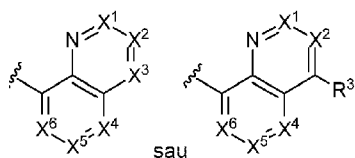


(VII)

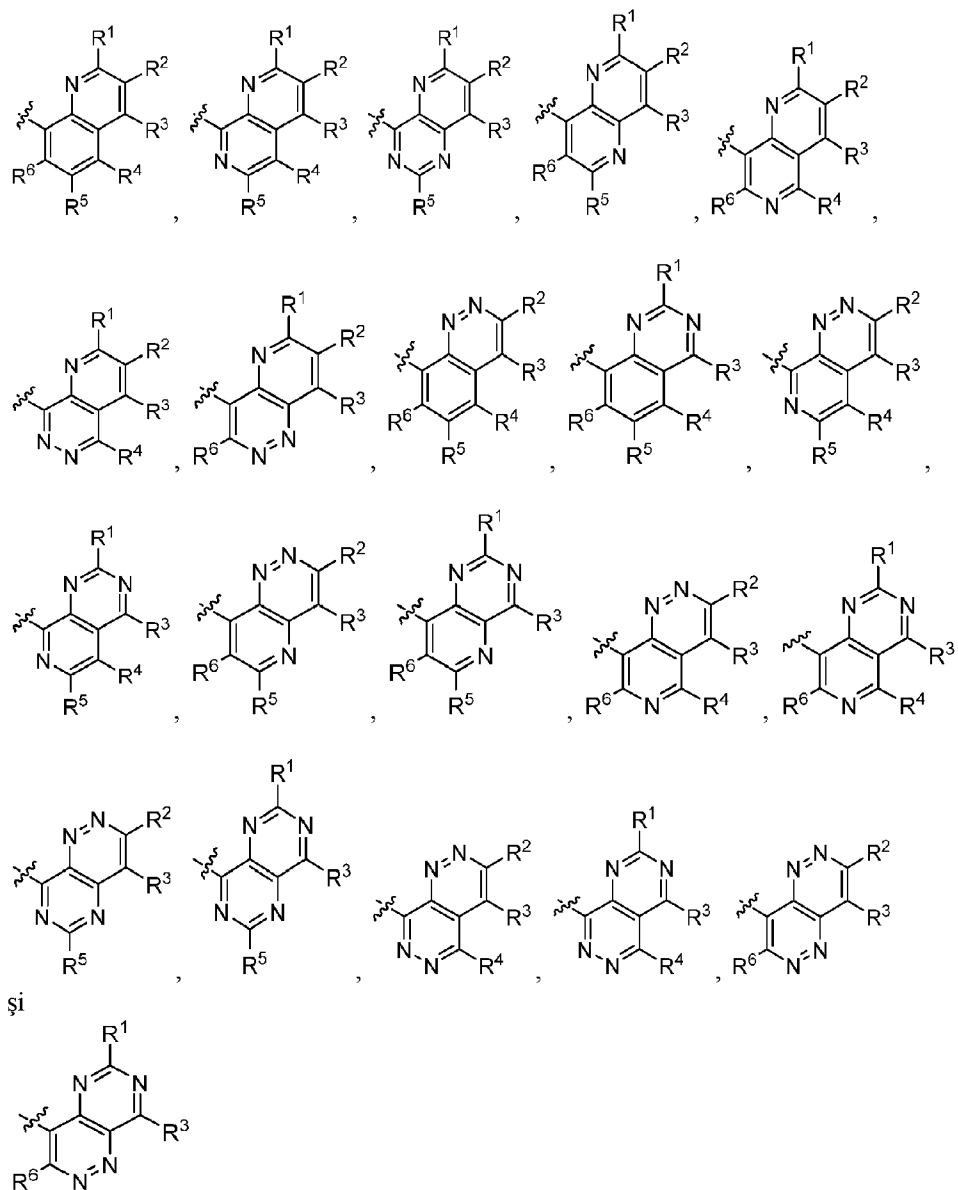
in care  $R^3$  este halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NHR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^a)R^a$ ,  $C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , in care alchilul  $C_{1-6}$ , alchenilul  $C_{2-6}$ , alchinilul  $C_{2-6}$ , arilul  $C_{6-10}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ , heteroarilul cu 5-14 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchilul  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , (heteroarilul cu 5-14 membri)-alchil  $C_{1-4}$ , și

(heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^3$  sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$ , sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un stereozomer al acestora.

9. Compusul conform revendicării 1 sau revendicării 8, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia, în care radicalul



este selectat dintre:



10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-6, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia, în care:

- (a)  $X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este  $CR^3$ ,  $X^4$  este  $CR^4$ ,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este  $CR^6$ ; sau
- (b)  $X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este  $CR^3$ ,  $X^4$  este  $CR^4$ ,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este N; sau
- (c)  $X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este  $CR^3$ ,  $X^4$  este N,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este N; sau
- (d)  $X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este N,  $X^4$  este  $CR^4$ ,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este N; sau
- (e)  $X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este N,  $X^4$  este  $CR^4$ ,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este  $CR^6$ .

**11.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-7** și **10**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  și  $R^6$ , când este aplicabil, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil  $C_{1-6}$  și halo.

**12.** Compusul conform revendicării **8** sau revendicării **9**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  și  $R^6$ , când este aplicabil, sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil  $C_{1-6}$  și halo.

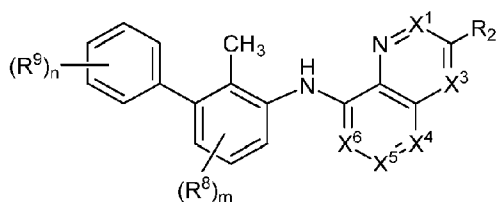
**13.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-12**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

- (a)  $R^2$  este  $-CH_2-R^b$ ; sau
- (b)  $R^2$  este  $-CH_2-R^b$  și  $R^b$  este  $-NR^cR^c$ ; sau
- (c)  $R^2$  este 2-hidroxi-etilaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (3-cianobenzil)oxi.

**14.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-13**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

- (a)  $R^3$  este  $-CH_2-R^b$ ; sau
- (b)  $R^3$  este  $-CH_2-R^b$  și  $R^b$  este  $-NR^cR^c$ ; sau
- (c)  $R^3$  este 2-hidroxi-etilaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (3-cianobenzil)oxi.

**15.** Compusul conform revendicării **1**, având Formula (III):



(III)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia; în care

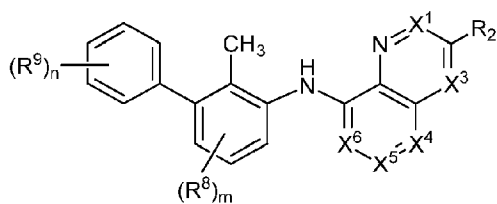
$X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este  $CR^3$ ,  $X^4$  este  $CR^4$ ,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este N;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , și  $R^5$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil  $C_{1-6}$  și halo;

$R^2$  este  $-CH_2-R^b$ ; și

$R^b$  este  $-NR^cR^c$ .

**16.** Compusul conform revendicării **1**, având Formula (III):



(III)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia; în care

$X^1$  este  $CR^1$ ,  $X^3$  este  $CR^3$ ,  $X^4$  este N,  $X^5$  este  $CR^5$  și  $X^6$  este N;

$R^1$ ,  $R^3$ , și  $R^5$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, CN, alchil  $C_{1-6}$  și halo;

$R^2$  este  $-CH_2-R^b$ ; și

$R^b$  este  $-NR^cR^c$ .

**17.** Compusul conform revendicării **1**, în care compusul este selectat dintre:

- (a) 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-3-il)metil]amino]etanol;
- 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]amino]etanol;
- acid 1-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il)metil]piperidin-2-carboxilic;
- acid 1-[(4-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il)metil]piperidin-2-carboxilic;
- acid 1-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil]piperidin-2-carboxilic;
- 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-4-il)metil]amino]etanol;
- 2-[(8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il)metil]amino]etanol; și

acid 1-({8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]chinolin-4-il}metil)piperidin-2-carboxilic;  
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia; sau este selectat dintre:  
**(b)** 2-[[{4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil]amino]etanol;  
2-[[{4-metoxi-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil]amino]etanol;  
acid 1-({4-cloro-8-[(2-metilbifenil-3-il)amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil)piperidin-2-carboxilic;  
2-[[{8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-4-il}metil] amino  
} etanol;  
acid 1-[[{8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-4-  
il}metil]piperidin-2-carboxilic;  
2-[[{5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-il}metil]amino]etanol;  
acid (2S)-1-({5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]pirido[3,4-b]pirazin-2-il}metil)piperidin-2-carboxilic;  
2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[[3-[[{2-hidroxietyl}amino]metil]-1,7-naftiridin-8-  
il]amino]benzonitril;  
2-[[{8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]amino]-1,7-naftiridin-3-il}metil]  
amino]etanol; și  
3-[[3-[[{2-hidroxietyl}amino]metil]-1,7-naftiridin-8-il]amino]bifenil-2-carbonitril;  
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestora.

**18.** O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-17**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient.

**19.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-17**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a interacțiunii PD-1/PD-L1.

**20.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-17**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, sau o compoziție în conformitate cu revendicarea **18**, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu interacțiunea PD-1/PD-L1.

**21.** Compusul sau compoziția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea **20**, în care boala sau tulburarea este cancer.

**22.** Compusul sau compoziția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea **21**, în care cancerul este o tumoră solidă, cancer la piele, cancer al celulei scuamoase, cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer renal, melanom, melanom cutanat, cancer hepatic, sau cancer pulmonar.

**23.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-17**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, sau o compoziție în conformitate cu revendicarea **18**, pentru utilizare într-o metodă de amplificare, stimulare, modulare și/sau creștere a răspunsului imun la un pacient.

**24.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-17**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, sau o compoziție în conformitate cu revendicarea **18**, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a creșterii, proliferării, sau metastazei celulelor canceroase la un pacient.